

actualités pharmaceutiques



© 2017 Elsevier Masson SAS, société par actions simplifiée à associé unique, au capital de 47 275 384 euros • Siège social : 65, rue Camille-Desmoulins, 92130 Issy-les-Moulineaux • RCS Nanterre B 542 037 031 • Standard : 01 71 16 55 00 • Tél. : composer le 01 71 16 suivi des quatre chiffres de votre correspondant.

Rédacteur en chef et président du comité de rédaction

Jacques Buxeraud, Professeur des Universités, Chimie thérapeutique, Faculté de Pharmacie, 87025 Limoges, France
jacques.buxeraud@unilim.fr

Rédacteur en chef adjoint

Sébastien Faure, Professeur des Universités, Pharmacologie, Faculté de Pharmacie, 49045 Angers, France

Comité de rédaction

- Caroline Battu, Pharmacien, 83000 Toulon, France
- Laetitia Agay, Vice-présidente chargée de la communication de l'Association

nationale des étudiants en pharmacie de France, 75008 Paris, France

- Françoise Couic-Marinier, Docteur en Pharmacie, 87350 Panazol, France
- Sylvie Juvin, Pharmacien, 94300 Vincennes, France
- Catherine Leyrisoux, Pharmacien, 56601 Lanester, France
- Yves Michiels, Docteur en Pharmacie, Maître de conférences associé, Faculté de Pharmacie, 21079 Dijon, France
- François Pillon, Pharmacologue, 21000 Dijon, France
- Caroline Radan, Docteur en pharmacie, 23000 Guéret, France
- Jérôme Sicard, Docteur en pharmacie, 51000 Châlons-en-Champagne, France

Comité scientifique

- François-André Allaert, Professeur, Chaire d'évaluation des allégations de Santé & Cen Nutriment, 21000 Dijon, France
- Francis Comby, Maître de conférences des Universités, Chimie thérapeutique, Faculté de Pharmacie, 87025 Limoges, France
- Marianne Le Reste, Docteur en Pharmacie, Conseiller scientifique en odontologie, 75002 Paris, France
- Annelise Lobstein, Professeur des universités, Laboratoire de pharmacognosie et biologie végétale, Faculté de pharmacie de Strasbourg, 67000 Strasbourg, France
- Jean-Michel Mrozovski, Président du Comité de valorisation de l'acte officinal (CVAO), 94200 Ivry-sur-Seine, France
- Brigitte Vennat, Professeur des Universités, Faculté de Pharmacie, Université d'Auvergne, 63000 Clermont-Ferrand, France
- Jean-Jacques Zambrowski, Docteur en médecine, Professeur associé, Université René Descartes-Paris V, Consultant en stratégies et économie de la santé, 75006 Paris, France

Président et directeur de la publication

Daniel Rodriguez

Directrice des revues professionnelles

Yasmina Ouharzoune
> y.ouharzoune@elsevier.com

Rédactrice en chef

Elisa Derrien [54 51]
> e.derrien@elsevier.com

Première secrétaire de rédaction

Marie Rainjard [50 42]
> m.rainjard@elsevier.com

Secrétaire de rédaction

Servane Olry [50 48]
> s.olry@elsevier.com

Assistante de la rédaction

Virginie Riou [54 53]
> v.riou@elsevier.com
E-mail : actupharm@elsevier.com

Responsable de production éditoriale

Sophie Levert [54 58]
> s.levert@elsevier.com

Publicité

Nicolas Zarjevski [51 38]
> n.zarjevski@elsevier.com

Partenariats

Claire Ebersold [51 14]
> c.ebersold@elsevier.com

Benoit Sibaud [51 37]
> b.sibaud@elsevier.com

Noëlle Croisat [51 10]
> n.croisat@elsevier.com

Coordination trafic publicité

Brigitte Delort [53 01]
> b.delort@elsevier.com

Petites annonces

Nathalie Gérard [51 32]
> n.gerard@elsevier.com

Responsable marketing

Sonia Tadjdet [53 60]
> s.tadjdet@elsevier.com

Abonnements

Tél. : 01 71 16 55 99
> www.em-consulte.com/infos
Pour tout changement d'adresse,
prière de joindre l'étiquette
d'expédition.

Actualités pharmaceutiques

(10 n°/an + 4 carnets de formation)

- Abonnements individuels

Particuliers : 246 €

- Étudiants (sur justificatif) : 114 €

• Abonnements institutionnels

France : 318 € / UE + Suisse : 404 €

Reste du monde : 404 €

- Prix de vente au numéro : 35 €

Imprimé par : Jouve
53101 Mayenne.

Commission paritaire :
n° 0122 T 81121

ISSN : 0515-3700

Dépôt légal : à parution

Cette revue et les contributions individuelles qu'elle contient sont protégées par le droit d'auteur et les dispositions suivantes s'appliquent à leur utilisation, outre les licences d'utilisateur que l'éditeur peut appliquer à un article individuel :

Photocopies

Les simples photocopies d'articles isolés sont autorisées pour un usage privé, dans la mesure où les lois nationales relatives au copyright le permettent. L'autorisation de l'éditeur n'est pas requise pour les photocopies réalisées à des fins non commerciales conformément à toute autre licence d'utilisateur appliquée par l'éditeur. L'autorisation de l'éditeur et le paiement de redevances sont obligatoires pour toutes les autres photocopies, y compris les copies multiples ou systématiques, les copies effectuées à des fins promotionnelles ou de publicité, la revente ou toute autre forme de distribution de documents. Des tarifs spéciaux sont

disponibles pour les institutions d'enseignement qui souhaitent faire des photocopies à des fins non commerciales d'enseignement. Les personnes peuvent obtenir les autorisations nécessaires et payer les redevances correspondantes auprès du Centre français d'exploitation du droit de la copie (20, rue des Grands-Augustins, 75006 Paris, France).

Œuvres dérivées

Les abonnés sont autorisés à effectuer des copies des tables des matières ou à établir des listes d'articles comprenant des extraits pour un usage interne à l'intérieur de leurs institutions ou entreprises. L'autorisation de l'éditeur est requise pour toute revente ou divulgation en dehors de l'institution ou de l'entreprise abonnée. Pour les articles accessibles par abonnement, l'autorisation de l'éditeur est requise pour toutes autres œuvres dérivées, y compris les compilations et les traductions.

Stockage ou utilisation

À l'exception de ce qui est indiqué ci-dessus ou de ce qui peut être prévu dans une licence d'utilisateur applicable, aucune partie de cette publication ne peut être reproduite, stockée dans un système de sauvegarde ou transmise sous quelque forme ou par quelque moyen que ce soit, électronique, mécanique, par photocopie, enregistrement ou autre, sans l'autorisation préalable de l'éditeur.

Autorisations

Pour obtenir des informations sur la manière d'obtenir des autorisations, veuillez visiter la page www.elsevier.com/permissions. Vous pouvez envoyer vos demandes à l'adresse permissionsfrance@elsevier.com

Droits conservés des auteurs

Les auteurs peuvent bénéficier de droits supplémentaires sur leurs articles tels que définis dans leur contrat avec l'éditeur (plus d'informations sur la page <http://www.elsevier.com/authorsrights>).

Avertissement

La responsabilité de l'éditeur ne saurait en aucune façon être engagée pour tout préjudice et/ou dommage aux personnes et aux biens, que cela résulte de la responsabilité du fait des produits, d'une négligence ou autre, ou de l'utilisation ou de l'application de tous produits, méthodes, instructions ou idées contenues dans la présente publication. En raison de l'évolution rapide des sciences médicales, l'éditeur recommande qu'une vérification extérieure intervienne pour les diagnostics et la posologie. Bien que toutes les publicités insérées dans cette revue soient supposées être en conformité avec les standards éthiques et médicaux, l'insertion de publicités dans ce journal ne constitue aucune garantie ou reconnaissance de qualité ou de la valeur d'un produit ou des déclarations faites par le producteur de celui-ci à propos de ce produit.

Indexation

Revue indexée sur LiSSa, Science Direct, Scopus

Les nouveaux médicaments en cancérologie

De nombreux médicaments en cancérologie obtiennent chaque année une autorisation de mise sur le marché, particulièrement les thérapeutiques antinéoplasiques ciblées. Ces médicaments, qui s'administrent par voie orale, ont la particularité de posséder des indications sur certains types de cancers et de présenter une meilleure tolérance qu'une chimiothérapie cytotoxique. Pour l'instant, leur coût reste élevé.

© 2017 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés

Mots clés - cancérologie ; ponatinib ; tramétinib

New drugs in oncology. Every year, numerous new cancer drugs obtain market authorisation, notably targeted antineoplastic therapies. These medications, administered orally, have the particularity of acting on certain types of cancer and of presenting better patient tolerance than cytotoxic chemotherapy. For the moment, their cost remains high.

© 2017 Elsevier Masson SAS. All rights reserved

Keywords - oncology; ponatinib; trametinib

Courant 2016, deux agents antinéoplasiques inhibiteurs des protéines kinases sont arrivés sur le marché : le ponatinib et le tramétinib. Depuis ces cinq dernières années, le nombre des thérapies ciblées disponibles est important et le processus est amené à se poursuivre. En 2015, deux inhibiteurs de tyrosine kinase (Bosulif® pour traiter la leucémie myéloïde chronique et Stivarga® pour le traitement du cancer du côlon et des tumeurs stromales gastro-intestinales) et un inhibiteur de la voie Hedgehog (Erivedge® destiné au carcinome basocellulaire) avaient été mis à la disposition du corps médical.

Un antinéoplasique pour la leucémie myéloïde chronique et la leucémie aiguë lymphoblastique

- ◆ **Spécialité :** Iclusig® (ponatinib), laboratoire Incyte Biosciences France [1,2].
- ◆ **Présentations :** comprimés pelliculés à 15, 30 et 45 mg (flacons de 30).
- ◆ **Liste I,** soumis à une prescription initiale hospitalière semestrielle. Prescription initiale et renouvellement réservés aux spécialistes en oncologie ou en hématologie, ou aux médecins compétents en cancérologie. Nécessite une surveillance particulière pendant le traitement.
- ◆ **Remboursement Sécurité sociale** à 100 % et collectivités.

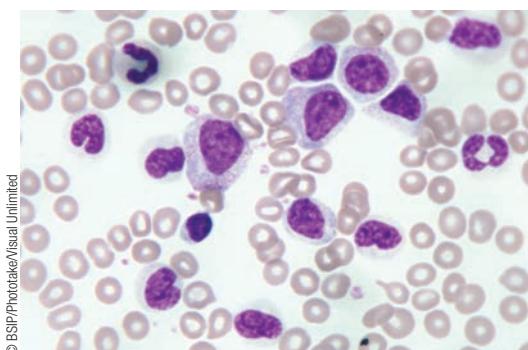
Amélioration du service médical rendu

Iclusig® constitue un complément de gamme qui n'apporte pas d'amélioration du service médical

rendu (ASMR) par rapport aux présentations déjà inscrites. En France, ce médicament est commercialisé depuis le 1^{er} octobre 2013. Il était auparavant disponible sous le statut d'autorisation temporaire d'utilisation (ATU). En 2016, il a bénéficié d'une mise à disposition d'une nouvelle présentation à 15 mg en flacon de 30 comprimés pelliculés et d'un nouveau dosage à 30 mg (flacon de 30 comprimés pelliculés).

Indication

Iclusig® est indiqué chez les patients adultes atteints de leucémie myéloïde chronique (LMC) ou de leucémie aiguë lymphoblastique à chromosome Philadelphie+ (LAL Ph+), dans les formes qui présentent une résistance ou une intolérance au dasatinib (et au nilotinib pour la LMC) et pour lesquelles un traitement ultérieur



Le ponatinib est notamment indiqué chez l'adulte atteint de leucémie myéloïde chronique résistante aux autres traitements.

Jacques BUXERAUD^{a,*}
Professeur des Universités
Sébastien FAURE^b
Professeur des Universités

^aFaculté de pharmacie,
2 rue du Docteur-Marcland,
87025 Limoges cedex,
France

^bUFR santé,
Département pharmacie,
Université d'Angers,
16 boulevard Daviers,
49045 Angers, France

*Auteur correspondant.
Adresse e-mail : jacques.buxeraud@unilim.fr (J. Buxeraud).

Encadré 1. Conseils au patient lors de la dispensation d'Iclusig®

- ◆ Prenez bien votre médicament une fois par jour, pendant ou en dehors des repas. Si vous oubliez une dose, reprenez votre traitement normalement le lendemain sans doubler la dose.
- ◆ Avalez les comprimés en entier, sans les écraser ni les dissoudre.
- ◆ N'arrêtez jamais votre traitement et ne modifiez jamais la dose prescrite sans avis du médecin prescripteur.
- ◆ Évitez l'exposition prolongée au soleil et protégez-vous bien la peau avec un écran total en cas d'exposition.
- ◆ Si des effets indésirables surviennent, parlez-en rapidement à votre médecin. Lui seul peut vous indiquer la marche à suivre.
- ◆ Rendez-vous périodiquement au laboratoire d'analyses pour effectuer le bilan sanguin nécessaire.
- ◆ Faites contrôler ou contrôler vous-même votre tension artérielle tout au long de votre traitement. Si vous ne faites pas ce contrôle, le traitement doit être temporairement interrompu.
- ◆ Buvez suffisamment d'eau au cours de la journée.
- ◆ Ne pratiquez aucune automédication pendant votre traitement. Demandez toujours conseil à un professionnel de santé avant de prendre un médicament, car il peut exister un risque d'interaction médicamenteuse.
- ◆ Évitez de conduire si vous avez des vertiges ou si vous vous sentez fatigué ou faible.
- ◆ Respectez bien la méthode de contraception qui vous a été recommandée.
- ◆ L'allaitement doit être interrompu au cours du traitement par Iclusig®.

par imatinib n'est pas cliniquement approprié, ou qui expriment la mutation T315I (*encadré 1*).

Mécanisme d'action

Le ponatinib est un pan-inhibiteur puissant de la protéine BCR-ABL (*figure 1*). Sur des modèles cellulaires, il a pu surmonter la résistance à l'imatinib, au dasatinib et au nilotinib, médiaée par les mutations du domaine kinase de BCR-ABL.

Posologie

La posologie initiale recommandée est de 45 mg une fois par jour, au moment ou en dehors des repas. Les comprimés doivent être avalés entiers, sans être ni écrasés ni dissous. Des ajustements de la posologie sont ensuite réalisés si nécessaire (15 ou 30 mg une fois par jour). Le traitement doit se poursuivre tant qu'aucun signe de progression de la maladie ou de toxicité inacceptable ne se manifeste. Il convient d'envisager son arrêt si une réponse hématologique complète n'est pas obtenue après trois mois de traitement (90 jours). Avant l'initiation, une évaluation de l'état cardiovasculaire du patient et la prise en charge des facteurs de risque cardiovasculaire sont requises. Cette surveillance doit se poursuivre tout au long du traitement par le ponatinib.

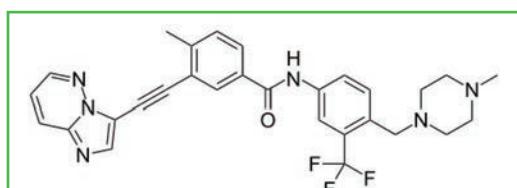


Figure 1. Structure chimique du ponatinib.

Contre-indications

En dehors de l'hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients, aucune autre contre-indication n'est mentionnée.

Effets indésirables

Les effets indésirables le plus fréquemment observés ($\geq 20\%$) comprennent une diminution du nombre de plaquettes, une éruption cutanée transitoire, une sécheresse cutanée et des douleurs abdominales.

Divers autres effets graves ont été rapportés : pneumonie, pancréatite, pyrexie, infarctus du myocarde, fibrillation auriculaire, anémie, neutropénie fébrile, insuffisance cardiaque, augmentation du taux de lipase, dyspnée, diarrhées, diminution du nombre de neutrophiles, pancytopenie et épanchement péricardique.

Une hausse du nombre d'événements thrombotiques artériels et veineux occlusifs a été observée lors du suivi prolongé de deux essais cliniques en cours (événements indésirables cardiovasculaires, cérébrovasculaires et vasculaires périphériques, événements thrombotiques veineux). Ils étaient plus fréquents chez les patients de plus de 65 ans et chez ceux présentant des antécédents d'ischémie, d'hypertension artérielle (HTA), de diabète ou d'hyperlipidémie [3].

Précautions d'emploi

- ◆ Des ajustements de la posologie ou une interruption du traitement doivent être envisagés pour la prise en charge de la toxicité. En cas d'arrêt, le traitement peut être réintroduit avec prudence si nécessaire.
- ◆ Une surveillance drastique est requise :
 - hémogramme toutes les deux semaines pendant les trois premiers mois, puis tous les mois par la suite, ou lorsque cela est indiqué sur le plan clinique ;

- détection d'éventuels signes ou symptômes évoquateurs d'une insuffisance cardiaque en vue de leur prise en charge ;
- contrôle du taux de la lipase sérique toutes les deux semaines durant les deux premiers mois, puis périodiquement par la suite ;
- réalisation de tests hépatiques avant l'initiation du traitement et surveillance périodique ;
- dépistage, pour tous les patients, d'une infection par le virus de l'hépatite B (VHB) avant l'initiation d'un traitement en raison du risque de réactivation de l'hépatite B. Les patients porteurs du VHB doivent être étroitement suivis tout au long du traitement par Iclusig® et plusieurs mois après son arrêt.

◆ **Afin de minimiser le risque occlusif vasculaire,** il faut respecter l'indication approuvée et les précautions suivantes :

- pas de prescription chez les patients présentant des antécédents d'infarctus du myocarde ou d'accident vasculaire cérébral (AVC), à moins que le bénéfice attendu du traitement soit supérieur aux risques potentiels ;
- évaluation de l'état cardiovasculaire et prise en charge des facteurs de risque cardiovasculaire avant le traitement et tout au long du traitement ;
- contrôle de la tension artérielle au cours du traitement, celui-ci devant être temporairement interrompu si l'HTA n'est pas contrôlée ;
- surveillance du risque d'occlusion vasculaire ou de thrombo-embolie et interruption du traitement si l'un ou l'autre de ces événements survient.

Interactions médicamenteuses

◆ **Avec les inhibiteurs et les inducteurs enzymatiques :** la prudence s'impose lors de l'utilisation concomitante d'Iclusig® et d'inhibiteurs du cytochrome P450 3A (CYP3A : clarithromycine, indinavir, itraconazole, kéticonazole, néfazodone, neflifavir, ritonavir, saquinavir, téliithromycine, voriconazole, jus de pamplemousse) et d'inducteurs du CYP3A (carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne, rifabutine, rifampicine, millepertuis).

◆ **Avec les substrats de la glycoprotéine P (P-gp) ou de la protéine de résistance au cancer du sein (BCRP),** dont le ponatinib est un inhibiteur : ce dernier pourrait augmenter la concentration plasmatique de substrats coadministrés de la P-gp (digoxine, dabigatran, colchicine, pravastatine) ou de la BCRP (méthotrexate, rosuvastatine, sulfasalazine), et amplifier leur action thérapeutique et leurs effets indésirables. Une surveillance clinique étroite est recommandée lorsque le ponatinib est administré avec ces médicaments.

◆ **Avec les anticoagulants oraux :** l'usage concomitant du ponatinib doit être évalué avec précaution

chez les patients susceptibles de présenter un risque hémorragique.

Grossesse et allaitement

- ◆ **Il convient de conseiller aux femmes en âge de procréer de ne pas commencer une grossesse et aux hommes de ne pas concevoir d'enfant pendant le traitement.** Une méthode de contraception efficace doit être utilisée.
- ◆ **Iclusig® ne doit être utilisé durant la grossesse** que lorsque cela est absolument nécessaire. Le cas échéant, la patiente doit être informée du risque auquel le fœtus pourrait être exposé.
- ◆ **L'allaitement doit être interrompu** au cours du traitement.

Conduite automobile

Il est recommandé d'être prudent lors de la conduite de véhicules et de l'utilisation de machines, car des effets indésirables comme une léthargie, des étourdissements et une vue trouble ont été associés à Iclusig®.

Un antinéoplasique pour le mélanome

◆ **Spécialité :** Mekinist® (tramétilinib), laboratoire Novartis Pharma [4].

◆ **Présentations :** comprimés pelliculés à 0,5 mg et 2 mg (flacons de 30).

◆ **Liste I,** soumis à une prescription hospitalière. Prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou aux médecins compétents en cancérologie. Nécessite une surveillance particulière pendant le traitement.

◆ **Remboursement Sécurité sociale à 100 % et collectivités dans l'indication :** « *En association au dabrafénib dans le traitement des patients adultes atteints d'un mélanome non résécable ou métastatique porteur d'une mutation BRAF V600.* »

Non remboursé par la Sécurité sociale et non agréé collectivités dans l'indication : « *En monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un mélanome non résécable ou métastatique porteur d'une mutation BRAF V600.* »

Amélioration du service médical rendu

Mekinist® a obtenu une amélioration du service médical rendu (ASMR) III.

Indication

Ce médicament est indiqué en monothérapie ou en association au dabrafénib dans le traitement des patients adultes atteints d'un mélanome non résécable ou métastatique porteur d'une mutation BRAF V600 (encadrés 2 et 3).

Encadré 2. Détermination du statut mutationnel BRAF

Avant le début du traitement par tramétinib ou par l'association au dabrafénib (Tafinlar®), la présence d'une mutation BRAF V600 doit être confirmée par un test validé.

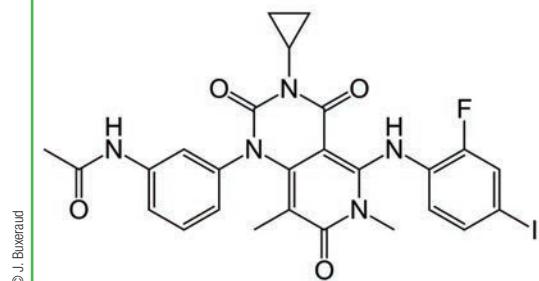


Figure 2. Structure chimique du tramétinib.

Mécanisme d'action

Le tramétinib appartient à une nouvelle sous-classe d'inhibiteurs de tyrosine kinase, les anti-MEK, MEK signifiant *Mitogen-activated Extracellular signal regulated Kinase* (figure 2). Ce médicament inhibe la prolifération de lignées cellulaires de mélanome exprimant la mutation BRAF V600. Il s'agit donc d'un inhibiteur de l'activation du signal régulé par MEK1 et MEK2, et de l'activité des kinases. Les protéines MEK sont des composants de la voie relativement complexe régulée par la kinase ERK (*Extracellular signal Related Kinase*). Dans le mélanome et d'autres cancers, cette voie est souvent activée par des formes mutées de BRAF qui activent MEK. Le tramétinib inhibe l'activation de MEK par BRAF et l'activité de la kinase MEK.

Dans la spécialité Mekinist®, le tramétinib et le dabrafénib sont complémentaires car ils inhibent deux kinases, MEK et RAF, conduisant ainsi à l'inhibition concomitante par l'association de la voie de signalisation.

Posologie

La dose recommandée en monothérapie ou en association au dabrafénib (Tafinlar®) est de 2 mg une fois par jour. La dose recommandée de dabrafénib, lorsqu'il est utilisé en association, est de 150 mg deux fois par jour. La prise en charge des effets indésirables peut nécessiter une réduction de dose, un arrêt ou une interruption temporaire du traitement.

Durée de traitement

Comme pour beaucoup d'antinéoplasiques, le traitement doit être poursuivi tant que le patient en tire bénéfice ou jusqu'à la survenue d'une toxicité inacceptable.

Contre-indications

Seule l'hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients est mentionnée. Toutefois, le tramétinib

Encadré 3. Conseils au patient lors de la dispensation de Mekinist®

- ◆ Avant ouverture du produit, Mekinist® doit être conservé au réfrigérateur (entre +2 et +8 °C), dans l'emballage d'origine, à l'abri de la lumière et de l'humidité. Après ouverture, le flacon peut être conservé 30 jours à une température ne dépassant pas 30 °C, toujours hors de portée des enfants.
- ◆ Prenez bien votre médicament une fois par jour, sans nourriture, au moins une heure avant ou deux heures après un repas. Une fois le traitement instauré, la prise doit se faire toujours au même moment de la journée, toujours au même moment par rapport au repas et toujours au même moment que la dose du matin ou du soir de dabrafénib en cas d'association.
- ◆ Avalez vos comprimés avec un grand verre d'eau, sans les mâcher ni les écraser.
- ◆ Si vous oubliez une dose de tramétinib, il ne faut pas prendre la dose s'il reste moins de 12 heures avant la prise suivante. Si une dose de dabrafénib est omise, lorsque le tramétinib est donné en association au dabrafénib, il ne faut pas la prendre s'il reste moins de six heures avant la prise suivante.
- ◆ S'il vous arrive de vomir après avoir pris votre traitement par tramétinib, ne reprenez pas la dose mais attendez la prochaine prise prévue.
- ◆ N'arrêtez jamais votre traitement et ne modifiez jamais la dose prescrite sans avis du médecin prescripteur.
- ◆ Évitez l'exposition prolongée au soleil et protégez-vous bien la peau avec un écran total en cas d'exposition.
- ◆ Si des effets indésirables surviennent, il est important d'en parler rapidement à votre médecin. Lui seul peut vous indiquer la marche à suivre.
- ◆ Rendez-vous périodiquement au laboratoire d'analyses pour effectuer le bilan sanguin nécessaire.
- ◆ Faites contrôler ou contrôlez vous-même votre tension artérielle tout au long de votre traitement.
- ◆ Buvez suffisamment d'eau au cours de la journée.
- ◆ Ne pratiquez aucune automédication pendant votre traitement. Demandez toujours conseil à un professionnel de santé avant de prendre un médicament, car il peut exister un risque d'interaction médicamenteuse.
- ◆ Évitez de conduire si vous avez des vertiges ou si vous vous sentez fatigué ou faible, ou si vous avez des problèmes oculaires.
- ◆ Respectez bien la méthode de contraception qui vous a été recommandée.

doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère ou une insuffisance hépatique modérée à sévère.

Effets indésirables

Comme avec tous les médicaments de cette classe médicamenteuse, de nombreux effets indésirables sont susceptibles de survenir, le résumé des caractéristiques du produit (RCP) en fournit une liste exhaustive.

Au cours des essais cliniques :

- les effets indésirables les plus fréquents en mono-thérapie ($\geq 20\%$) pour le tramétinib ont été éruption cutanée, diarrhées, fatigue, œdème périphérique, nausées et dermatite acnéiforme ;
- les effets indésirables les plus fréquents ($\geq 20\%$) pour le tramétinib et le dabrafénib en association ont été pyrexie, fatigue, nausées, céphalée, frisson, diarrhées, éruption cutanée, arthralgie, hypertension, vomissements et toux.

◆ **Les événements hépatiques les plus fréquents** ont été l'augmentation des analines aminotransférases (ALAT) et des aspartates aminotransférases (ASAT).

Il est donc recommandé de réaliser une surveillance de la fonction hépatique toutes les quatre semaines pendant les six premiers mois.

La surveillance hépatique peut être poursuivie au-delà en cas d'indication clinique.

◆ **HTA** : la pression artérielle doit être mesurée à l'instauration du traitement, surveillée pendant le traitement par tramétinib et prise en charge par un traitement standard du contrôle de l'HTA si nécessaire.

◆ **De nouvelles tumeurs malignes**, cutanées et non cutanées, peuvent apparaître.

◆ **Le risque hémorragique** peut être majoré par l'utilisation concomitante de médicaments antiplaquettaires ou anticoagulants.

◆ **Des signes d'insuffisance cardiaque** peuvent être observés dans un délai d'environ deux à cinq mois.

Le tramétinib doit donc être utilisé avec prudence chez les patients présentant des pathologies susceptibles d'affecter la fonction ventriculaire gauche.

◆ **Pyrexie** : chez les personnes recevant du tramétinib en association au dabrafénib, la pyrexie peut être associée à des frissons sévères, une déshydratation et une hypotension, pouvant, dans certains cas, conduire à une insuffisance rénale aiguë.

◆ **Atteinte pulmonaire interstitielle/pneumopathie** : le traitement par tramétinib doit être suspendu chez les

patients chez lesquels une pneumopathie ou une atteinte pulmonaire interstitielle est suspectée. Les signes évoquateurs sont une toux, une dyspnée, une hypoxie, un épanchement pleural ou des infiltrats pulmonaires.

◆ **Des troubles, associés à des perturbations visuelles** peuvent être notés : décollement de rétine, occlusion veineuse rétinienne, vision floue, baisse de l'acuité visuelle...

◆ **Les signes ou symptômes d'une rhabdomolyse** justifient une évaluation clinique appropriée et une prise en charge adaptée.

◆ **Une pancréatite et une insuffisance rénale** sont susceptibles de survenir.

Références

[1] Cochois I. Iclusig® (ponatinib) : nouveau dosage à 30 mg. 31 août 2016. www.vidal.fr/actualites/19936_iclusig_ponatinib_nouveau_dosage_a_30_mg/

[2] Haute Autorité de santé (HAS). Synthèse d'avis de la Commission de la Transparence. Iclusig® (ponatinib), inhibiteur de tyrosine kinase. Janvier 2015. www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2015-11/iclusig_synthese_avis_ct13118.pdf

[3] Haute Autorité de santé (HAS). Commission de la Transparence. Iclusig® comprimés pelliculés 15 mg B/60 (CIP : 34009 274 197 6 8). Iclusig® comprimés pelliculés 45 mg B/30 (CIP : 34009 274 198 2 9). Janvier 2015. www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-13118_ICLUSIG_PIC_INS_Avis2_CT13118.pdf

[4] Haute Autorité de santé (HAS). Synthèse d'avis de la Commission de la Transparence. Mekinist® (tramétinib), inhibiteur de protéine kinase. Janvier 2016. www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2016-03/mekinist_synthese_ct14705.pdf

Interactions médicamenteuses

◆ **Une attention particulière est recommandée lorsque le tramétinib est administré en association à d'autres médicaments** qui sont de puissants inhibiteurs de la P-gp (par exemple, vérapamil, ciclosporine, ritonavir, quinidine, itraconazole).

◆ **Le tramétinib peut entraîner une inhibition transitoire des substrats du BCRP** au niveau intestinal, qui peut toutefois être minimisée par une répartition appropriée des prises (respect d'un intervalle de deux heures) de ces médicaments et du tramétinib.

Grossesse et allaitement

◆ **Les femmes enceintes ou qui allaitent** ne doivent pas prendre du tramétinib.

◆ **Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une méthode de contraception efficace** tout au long de leur traitement et durant les quatre mois suivant son arrêt.

◆ **L'efficacité de la contraception hormonale** pouvant être minorée en cas d'association avec le dabrafénib, une méthode alternative de contraception doit être utilisée lorsque le tramétinib est administré en association au dabrafénib.

◆ **La décision d'interrompre soit l'allaitement, soit le traitement par tramétinib** doit prendre en compte l'intérêt de l'allaitement pour l'enfant au regard du bénéfice du traitement pour la mère.

◆ **Le tramétinib peut avoir un effet délétère sur la fertilité** masculine et féminine. Les hommes traités par tramétinib en association au dabrafénib doivent être informés du risque potentiel d'altération, parfois irréversible, de la spermatogenèse. ▶

Déclaration de liens d'intérêts
Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêt.

Les nouveaux médicaments en dermatologie et en rhumatologie

Trois nouveaux immunosuppresseurs ont récemment été mis sur le marché, dont deux sont destinés à traiter à la fois le psoriasis, maladie dermatologique, et certaines affections rhumatisantes de nature auto-immune.

© 2017 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés

Mots clés - aprémilast ; dermatologie ; ixékizumab ; rhumatologie ; sécukinumab

New drugs in dermatology and rheumatology. Three new immunosuppressants have recently arrived on the market, two of which are for treating both psoriasis, a skin disorder, and certain autoimmune rheumatic conditions.

© 2017 Elsevier Masson SAS. All rights reserved

Keywords - apremilast; dermatology; ixekizumab; rheumatology; secukinumab

Jacques BUXERAUD^{a,*}
Professeur des Universités
Sébastien FAURE^b
Professeur des Universités

^aFaculté de pharmacie,
2 rue du Docteur-Marcland,
87025 Limoges cedex,
France

^bUFR santé,
Département pharmacie,
Université d'Angers,
16 boulevard Daviers,
49045 Angers, France

Courant 2016, un nouvel immunosuppresseur anticorps monoclonal, l'ixékizumab (Taltz®), destiné à traiter uniquement le psoriasis en plaques, a été commercialisé. Un autre anticorps monoclonal immunosuppresseur a été mis sur le marché, le sécukinumab (Cosentyx®), pour le traitement du psoriasis, du rhumatisme psoriasique et de la spondylarthrite ankylosante. Enfin, l'aprémilast (Otezla®) est indiqué dans le traitement du psoriasis et du rhumatisme psoriasique ; il s'agit d'un inhibiteur de la phosphodiesterase 4 (PDE-4).



Courant 2016, deux anticorps monoclonaux immunosuppresseurs, ont été mis sur le marché pour le traitement du psoriasis en plaques.

Un immunosuppresseur pour le psoriasis

- ◆ **Spécialité :** Taltz® (ixékizumab), laboratoire Lilly France [1].
- ◆ **Présentation :** solution injectable sous-cutanée (SC) à 80 mg/mL (seringue préremplie de 1 mL, en boîte unitaire, ou seringue intégrée dans un stylo prérempli unidose jetable de 1 mL, en boîte unitaire).
- ◆ **Liste I,** soumis à une prescription initiale hospitalière annuelle. Prescription initiale et renouvellement réservés aux spécialistes en dermatologie ou en médecine interne. Médicament d'exception.
- ◆ **Remboursement Sécurité sociale** à 65 % et collectivités.

Amélioration du service médical rendu

Taltz® a obtenu une amélioration du service médical rendu (ASMR) V par rapport à Cosentyx® dans le traitement du psoriasis.

Indication

Ce médicament est indiqué dans le traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère chez l'adulte qui nécessite un traitement systémique (encadré 1).

Mécanisme d'action

L'ixékizumab est un anticorps monoclonal IgG4 qui se lie à l'interleukine 17A (IL-17A). Des concentrations élevées d'IL-17A favorisant la prolifération et l'activation des kératinocytes ont été associées à la pathogenèse du psoriasis. La neutralisation de l'IL-17A par l'ixékizumab inhibe ces phénomènes.

Le traitement par ixékizumab réduit l'érythème, l'induration et la desquamation présente dans les lésions de psoriasis en plaques.

Posologie

La dose recommandée est de 160 mg en SC (deux injections de 80 mg) à la semaine 0, suivie de 80 mg (une injection) aux semaines 2, 4, 6, 8, 10 et 12, puis d'une dose d'entretien de 80 mg (une injection) toutes les quatre semaines. Il est possible d'alterner les sites d'injection. Après une formation adaptée à la technique, les patients peuvent eux-mêmes l'injection si

*Auteur correspondant.
Adresse e-mail : jacques.buxeraud@unilim.fr (J. Buxeraud).

Encadré 1. Conseils au patient lors de la dispensation de Taltz®

- ◆ La dose recommandée de Taltz® est de 160 mg en injection sous-cutanée (deux injections de 80 mg) à la semaine 0, suivie de 80 mg (une injection) aux semaines 2, 4, 6, 8, 10 et 12, puis d'une dose d'entretien de 80 mg (une injection) toutes les quatre semaines.
- ◆ Après une formation adaptée à la technique d'injection sous-cutanée, vous pourrez, si vous le souhaitez et en accord avec votre médecin, réaliser vous-même vos injections en respectant scrupuleusement la prescription. La présentation en stylo est adaptée à l'auto-administration.
- ◆ Conservez les seringues ou les stylos dans l'emballage d'origine, à l'abri de la lumière et au réfrigérateur (entre + 2 °C et + 8 °C). Ne pas congeler.
- ◆ Pour réaliser l'injection de votre médicament®, il est nécessaire de le sortir du réfrigérateur 15 à 30 minutes avant. La solution ne doit pas être secouée.
- ◆ Dans la mesure du possible, il convient d'éviter d'effectuer les injections dans les zones de peau présentant des lésions psoriasiques.
- ◆ Si des effets indésirables surviennent, il est important d'en parler rapidement à votre médecin. Lui seul peut vous indiquer la marche à suivre.
- ◆ En cas d'apparition de signes ou de symptômes évocateurs d'une infection, informez immédiatement votre médecin afin de prendre les décisions nécessaires à cette situation.
- ◆ Rendez-vous périodiquement au laboratoire d'analyses pour effectuer le bilan sanguin nécessaire.
- ◆ Buvez suffisamment d'eau au cours de la journée.
- ◆ Ne pratiquez aucune automédication pendant votre traitement. Demandez toujours conseil à un professionnel de santé avant de prendre un médicament, car il peut exister un risque d'interaction médicamenteuse.
- ◆ Si vous devez vous faire vacciner pendant votre traitement, demandez conseil à votre pharmacien ou votre médecin. En effet, les vaccins dits "vivants" sont contre-indiqués avec ce traitement.
- ◆ Femmes en âge de procréer, respectez bien la méthode de contraception qui vous a été recommandée tout au long de votre traitement et pendant au moins dix semaines après l'arrêt du traitement.

un professionnel de santé estime que c'est approprié. Toutefois, le médecin doit assurer leur suivi.

Durée du traitement

En l'absence de réponse au bout de 16 à 20 semaines, un arrêt du traitement doit être envisagé. Certains patients ayant une réponse initiale partielle peuvent obtenir une amélioration en poursuivant la prise du médicament au-delà de 20 semaines.

Contre-indications

L'hypersensibilité sévère au principe actif ou à l'un des excipients et des infections actives cliniquement graves (une tuberculose active, par exemple) contre-indiquent le traitement par Taltz®.

Effets indésirables

Les effets indésirables le plus fréquemment rapportés sont des réactions au site d'injection et des infections des voies respiratoires supérieures (rhinopharyngites le plus souvent). Une candidose buccale, des infections fungiques à dermatophytes, une conjonctivite et des nausées sont également souvent retrouvées.

En cas d'apparition d'une infection, il convient de mettre en place une surveillance étroite et d'arrêter l'administration de Taltz® si le patient ne répond pas à une prise en charge standard ou si l'infection s'aggrave. Le traitement ne doit pas être repris tant que celle-ci n'est pas guérie.

◆ Des réactions graves d'hypersensibilité,

notamment quelques cas d'angioédème, d'urticaire et, rarement, des réactions graves d'hypersensibilité retardée (10-14 jours après l'injection), incluant urticaire généralisée et dyspnée, ont été signalées. En cas de réaction d'hypersensibilité grave, l'administration de Taltz® doit être interrompue immédiatement et un traitement approprié instauré.

◆ Des cas nouveaux ou des aggravations de maladie de Crohn et de rectocolite hémorragique ont été signalés. Des précautions doivent être prises chez ces patients.
◆ Les vaccins vivants ne peuvent être administrés à un patient prenant Taltz®.

Interactions médicamenteuses

Aucune étude formelle *in vivo* sur les interactions avec d'autres médicaments n'a été réalisée. De ce fait, il convient d'être prudent en cas d'association avec d'autres médicaments comme les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et les substrats du cytochrome P450 (CYP450) à marge thérapeutique étroite (la warfarine, par exemple).

Grossesse et allaitement

◆ Les données sur ce produit étant limitées, il est préférable d'éviter l'administration de Taltz® pendant la grossesse.
◆ Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une méthode de contraception efficace pendant le traitement et durant au moins dix semaines après son arrêt.

◆ **Chez une femme allaitante**, il convient de décider soit d'arrêter l'allaitement, soit d'interrompre le traitement par Taltz® en tenant compte de l'intérêt de l'allaitement pour l'enfant et du bénéfice du traitement pour la mère.

Un immunosuppresseur pour le psoriasis, le rhumatisme psoriasique et la spondylarthrite ankylosante

◆ **Spécialité** : Cosentyx® (sécukinumab), laboratoire Novartis Pharma [2-4].

◆ **Présentation** : solution injectable (SC) à 150 mg/mL (seringue préremplie ou stylo prérempli à usage unique de 1 mL).

◆ **Liste I**, soumis à une prescription initiale hospitalière annuelle. Prescription initiale et renouvellement réservés aux spécialistes en dermatologie, en rhumatologie ou en médecine interne. Médicament d'exception.

◆ **Remboursement Sécurité sociale** à 65 %.

Les pharmaciens peuvent s'approvisionner directement auprès du laboratoire.

Amélioration du service médical rendu

◆ **ASMR IV** : Cosentyx® apporte une ASMR mineure par rapport à Stelara® dans le traitement du psoriasis en plaques de l'adulte, chez les patients souffrant d'une forme chronique sévère.

◆ **ASMR V** : Cosentyx® n'apporte pas d'ASMR par rapport aux anti-Tumor Necrosis Factor (TNF) dans le traitement de la spondylarthrite ankylosante, et par rapport aux anti-TNF et à l'ustekinumab dans le traitement du rhumatisme psoriasique actif chez l'adulte lorsque la réponse à un précédent traitement de fond antirhumatismal (*Disease-Modifying Antirheumatic Drug* [DMARD]) a été inadéquate.

Indications

Cosentyx® bénéficie de trois indications : le psoriasis en plaques, le rhumatisme psoriasique et la spondylarthrite ankylosante. Le sécukinumab est le premier anticorps monoclonal ciblant spécifiquement l'IL-17A (encadré 2).

Quelques précisions sur les indications

◆ **Cosentyx® est indiqué dans le traitement du psoriasis en plaques** modéré à sévère qui nécessite un traitement systémique, chez l'adulte. Du fait de l'existence d'alternatives thérapeutiques en cas d'échec des traitements topiques et des incertitudes sur la tolérance à long terme du sécukinumab, Cosentyx® doit être réservé au traitement du psoriasis en plaques chronique sévère de l'adulte en cas d'échec, de contre-indication ou d'intolérance à au moins deux traitements systémiques conventionnels parmi le méthotrexate, l'acitrétiline, la ciclosporine et la photothérapie.

Encadré 2. L'interleukine 17A

L'interleukine 17A (IL-17A) est une cytokine naturelle pro-inflammatoire qui intervient dans les réponses inflammatoires et immunitaires normales, et qui est surexprimée dans certaines maladies auto-immunes et inflammatoires.

◆ **L'IL-17A joue un rôle essentiel dans la pathogénèse** du psoriasis en plaques, du rhumatisme psoriasique et de la spondylarthrite ankylosante.

◆ **L'IL-17A est surexprimée dans la peau lésionnelle**, par rapport à la peau non lésionnelle, des patients atteints de psoriasis en plaques et dans les tissus synoviaux des personnes souffrant de rhumatisme psoriasique.

◆ **Le nombre de cellules produisant de l'IL-17** est également significativement plus élevé dans la moelle osseuse sous-chondrale des facettes articulaires de patients atteints de spondylarthrite ankylosante.

◆ **Cosentyx®, seul ou en association avec le méthotrexate, est indiqué dans le traitement du rhumatisme psoriasique actif** chez l'adulte lorsque la réponse aux traitements de fond antirhumatismaux (DMARDs) antérieurs a été inadéquate.

◆ **Cosentyx® est indiqué dans le traitement de la spondylarthrite ankylosante active** chez l'adulte en cas de réponse inadéquate au traitement conventionnel. Dans le traitement de la spondylarthrite ankylosante en échec des AINS, les anti-TNF doivent être privilégiés en première intention. En l'absence d'alternative médicamenteuse, le sécukinumab est une nouvelle option dans une maladie où il existe un besoin thérapeutique, particulièrement chez les patients en échec des anti-TNF.

Mécanisme d'action

Le sécukinumab est un anticorps monoclonal IgG1/kappa entièrement humain qui, en se liant de façon sélective à l'IL-17A, inhibe son interaction avec le récepteur de l'IL-17A, qui est exprimé à la surface de diverses cellules, dont les kératinocytes.

En conséquence, le sécukinumab inhibe la libération de cytokines pro-inflammatoires, de chémokines et de médiateurs des lésions tissulaires, réduisant les effets induits par l'IL-17A dans les maladies auto-immunes et inflammatoires. Dans le psoriasis en plaques, le sécukinumab atténue l'érythème, l'induration et la desquamation.

Posologie

La dose utilisée est, selon les cas, de 150 ou 300 mg en injection SC, administrée aux semaines 0, 1, 2 et 3 en traitement d'initiation, puis tous les mois à partir de

Encadré 3. Conseils au patient lors de la dispensation de Cosentyx®

- ◆ **Les injections de Cosentyx® doivent être effectuées comme le médecin l'a prescrit** sur l'ordonnance, c'est-à-dire une dose hebdomadaire pendant un mois, puis une dose mensuelle.
- ◆ **Après une formation adéquate à la technique de l'injection sous-cutanée**, vous pourrez, en accord avec votre médecin, réaliser vous-même vos injections. La présentation en stylo est adaptée à l'auto-administration.
- ◆ **Pour réaliser l'injection de Cosentyx®**, sortez le stylo du réfrigérateur 15 à 30 minutes avant.
- ◆ **Conservez les seringues ou les stylos dans l'emballage d'origine**, à l'abri de la lumière et au réfrigérateur (entre + 2 °C et + 8 °C), ne pas congeler.
- ◆ **Si des effets indésirables surviennent**, il est important d'en parler rapidement à votre médecin. Lui seul peut vous indiquer la marche à suivre.
- ◆ **En cas d'apparition de signes ou de symptômes évocateurs d'une infection**, informez immédiatement votre médecin afin qu'il prenne les décisions nécessaires à cette situation.
- ◆ **Rendez-vous périodiquement au laboratoire d'analyses** pour effectuer le bilan sanguin nécessaire.
- ◆ **Buvez suffisamment d'eau** au cours de la journée.
- ◆ **Ne pratiquez aucune automédication** pendant votre traitement. Demandez toujours conseil à un professionnel de santé avant de prendre un médicament, car il peut exister un risque d'interaction médicamenteuse.
- ◆ **Respectez bien la méthode de contraception** qui vous a été recommandée tout au long de votre traitement et pendant au moins 20 semaines après son arrêt.

la 4^e semaine en traitement d'entretien. Chaque dose de 300 mg doit être administrée en deux injections SC de 150 mg.

Après une formation adéquate à la technique d'injection, les patients peuvent s'auto-administrer Cosentyx® si le médecin juge cela approprié. Cependant, ce dernier doit assurer leur suivi (encadré 3).

Durée du traitement

Une réponse clinique est généralement obtenue au bout de 16 semaines. Une interruption du traitement doit être envisagée chez les patients n'ayant pas répondu après ce délai. Chez certains patients ayant obtenu une réponse initiale partielle, une amélioration peut être observée en poursuivant le traitement au-delà.

Contre-indications

En dehors de l'hypersensibilité sévère au principe actif ou à l'un des excipients, l'infection évolutive et

cliniquement grave (une tuberculose active, par exemple) contre-indique le traitement par Cosentyx®.

Effets indésirables

Les effets indésirables le plus fréquemment rapportés au cours des études cliniques ont été des infections des voies respiratoires hautes (rhinopharyngite ou rhinite dans la plupart des cas), d'intensité légère ou modérée.

Risque infectieux

Compte tenu du risque infectieux induit par Cosentyx®, l'utilisation de ce médicament chez les patients ayant une infection chronique ou des antécédents d'infections récidivantes doit être envisagée avec précaution. Les patients doivent être informés par leur médecin et leur pharmacien de la nécessité de consulter un médecin en cas de signes ou de symptômes évocateurs. En cas d'infection grave, le patient doit faire l'objet d'une surveillance étroite et Cosentyx® ne doit pas être administré avant guérison. De même, ce médicament ne doit pas être prescrit aux patients atteints d'une tuberculose active. Enfin, un traitement antituberculeux doit être envisagé avant son initiation chez les patients présentant une tuberculose latente.

Surveillance en cas de maladie de Crohn

Les patients traités par Cosentyx® qui ont une maladie de Crohn doivent être étroitement surveillés en raison du risque d'exacerbation de cette dernière.

Interactions médicamenteuses

- ◆ **Les vaccins vivants ne doivent pas être administrés** de manière concomitante avec Cosentyx®.
- ◆ **Un effet cliniquement significatif sur les substrats du CYP450 à index thérapeutique étroit** ne peut être exclu lorsque la posologie est ajustée de façon individuelle (warfarine, par exemple). Une surveillance thérapeutique doit être envisagée lors de l'initiation du traitement par le sécukinumab chez les patients traités par ce type de médicaments.

Grossesse et allaitement

- ◆ **Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une méthode contraceptive efficace** pendant le traitement et durant au moins 20 semaines après son arrêt.
- ◆ **Par mesure de précaution, pendant la grossesse**, il est préférable d'éviter l'utilisation de Cosentyx®.
- ◆ **En raison du risque potentiel de réactions indésirables liées au sécukinumab chez le nourrisson**, la décision doit être prise d'interrompre soit l'allaitement pendant le traitement et jusqu'à 20 semaines après son arrêt, soit le traitement par Cosentyx®.

Encadré 4. Place d'Otezla® dans la stratégie thérapeutique du psoriasis

- ◆ Otezla® est un traitement de seconde intention dans la prise en charge du psoriasis en plaques modéré à sévère chronique chez les patients adultes, en cas d'échec, de contre-indication ou d'intolérance aux autres traitements systémiques non biologiques dont la ciclosporine, le méthotrexate ou la puvathérapie.
- ◆ Bien qu'ayant une efficacité modeste et du fait de sa bonne tolérance, Otezla® peut être utile pour retarder la mise sous traitement par biothérapie.

Encadré 5. Conseils au patient lors de la dispensation de Otezla®

- ◆ Prenez bien votre médicament deux fois par jour, le matin et le soir, pendant ou en dehors des repas. Lors de la mise en route de votre traitement, respectez bien l'ascension posologique comme mentionnée sur l'ordonnance.
- ◆ Si des effets indésirables surviennent, parlez-en rapidement à votre médecin. Lui seul peut vous indiquer la marche à suivre.
- ◆ Contrôlez votre poids à intervalles réguliers. En cas de perte de poids inexplicable et cliniquement significative, prévenez votre médecin.
- ◆ Rendez-vous périodiquement au laboratoire d'analyses pour effectuer le bilan sanguin nécessaire.
- ◆ Buvez suffisamment d'eau au cours de la journée.
- ◆ Ne pratiquez aucune automédication pendant votre traitement. Demandez toujours conseil à un professionnel de santé avant de prendre un médicament, car il peut exister un risque d'interaction médicamenteuse.
- ◆ Femmes en âge de procréer, respectez bien la méthode de contraception qui vous a été recommandée tout au long de votre traitement.

Un immunosuppresseur pour le psoriasis et le rhumatisme psoriasique

- ◆ Spécialité : Otezla® (aprémilast), laboratoire Celgène [5,6].
- ◆ Présentations : comprimés pelliculés à 10 mg + 20 mg + 30 mg (étui pliable d'initiation du traitement contenant 4 comprimés de 10 mg + 4 comprimés de 20 mg + 19 comprimés de 30 mg). Comprimé pelliculé à 30 mg (boîte de 56).
- ◆ Liste I, prescription réservée aux spécialistes en dermatologie, en médecine interne ou en rhumatologie.
- ◆ Remboursement Sécurité sociale à 30 % et collectivités pour certaines indications.

Encadré 6. La phosphodiesterase 4

- ◆ La phosphodiesterase 4 (PDE-4) est une PDE spécifique de l'adénosine monophosphate cyclique (AMPc) qui est la PDE prédominante dans les cellules inflammatoires.
- ◆ L'inhibition de la PDE-4 augmente les taux intracellulaires d'AMPc, qui, à son tour, diminue la réponse inflammatoire en modulant l'expression du *Tumor Necrosis Factor (TNF)-α*, de l'interleukine 23 (IL-23), de l'IL-17 et d'autres cytokines inflammatoires.
- ◆ L'AMP cyclique module également les taux de cytokines anti-inflammatoires telles que l'IL-10.
- ◆ Ces médiateurs pro-inflammatoires et anti-inflammatoires ont été impliqués dans le rhumatisme psoriasique et le psoriasis.

Références

- [1] Haute Autorité de santé (HAS). Commission de la transparence. Avis du 5 octobre 2016. Ixékizumab. www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-15479_TALTZ_PIS_INS_Avis2_CT15479.pdf
- [2] Paitraud D. Cosentyx® (sécukinumab) : premier anticorps anti-IL17A dans le psoriasis et la spondylarthrite ankylosante. Juillet 2016. www.vidal.fr/actualites/19718/cosentyx_secukinumab_premier_anticorps_anti_il17a_dans_le_psoriasis_et_la_spondylartrite_ankylosante/
- [3] Cochois I. Cosentyx® (sécukinumab) : désormais remboursable dans la spondylarthrite ankylosante et le rhumatisme psoriasique. Août 2016. www.vidal.fr/actualites/19933/cosentyx_secukinumab_desormais_remboursable_dans_la_spondylartrite_ankylosante_et_le_rhumatisme_psoriasique/
- [4] Haute Autorité de santé (HAS). Synthèse d'avis de la Commission de la transparence. Cosentyx® (sécukinumab), immunosuppresseur anti-interleukine. Septembre 2015. www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2016-04/cosentyx_synthese_ct14295.pdf
- [5] Haute Autorité de santé (HAS). Commission de la transparence. Avis du 2 décembre 2015. Aprémilast. www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-14591_OTEZLA_PIC_INS_Pso_Avis2_CT14591.pdf

Amélioration du service médical rendu

Otezla® bénéficie d'une ASMRV pour les deux indications.

Indications

Otezla® est utilisé dans deux indications : le psoriasis et le rhumatisme psoriasique (encadrés 4 et 5).

Quelques précisions sur les indications

- ◆ Seul ou en association avec un traitement de fond antirhumatismal (DMARD), Otezla® est indiqué dans le traitement du rhumatisme psoriasique (RP) actif chez les patients adultes ayant présenté une réponse insuffisante ou une intolérance à un traitement de fond antérieur.
- ◆ Otezla® est indiqué dans le traitement du psoriasis en plaques chronique modéré à sévère chez les patients adultes en cas d'échec, de contre-indication ou d'intolérance aux autres traitements systémiques dont la ciclosporine, le méthotrexate ou la photothérapie UVA (ultraviolets A) + psoralène (puvathérapie).

Mécanisme d'action

L'aprémilast est une petite molécule chimique, inhibiteur de la phosphodiesterase 4 (PDE-4 ; encadré 6), qui agit au niveau intracellulaire afin de moduler un réseau de médiateurs pro-inflammatoires et anti-inflammatoires (figure 1).

Posologie

La dose recommandée est de 30 mg deux fois par jour, par voie orale, le matin et le soir à environ 12 heures d'intervalle, au cours ou en dehors des repas. La posologie est progressive selon un schéma bien précis (tableau 1). Si un patient oublie une dose, celle-ci doit être prise le plus rapidement possible sauf si l'heure de la prochaine administration est proche.

Références

[6] Haute Autorité de santé (HAS). Synthèse d'avis de la Commission de la transparence. Otezla® (aprémilast), immunosuppresseur inhibiteur de PDE4. Décembre 2015. www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2016-04/otezla_pso_synthese_ct14591.pdf

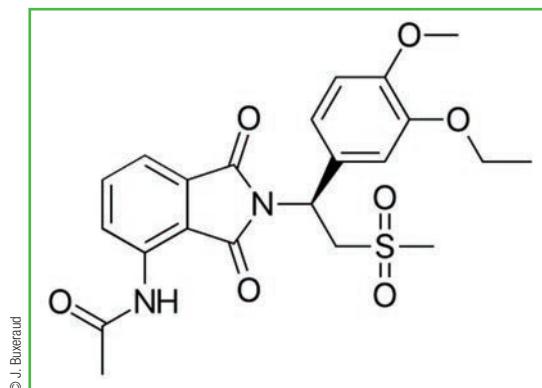


Figure 1. Structure chimique de l'aprémilast.

Tableau 1. Initiation de la posologie d'Otezla®.			
Patients	Jour	Matin	Soir
Clairance de la créatinine > 30 mL/min	Jour 1	10 mg	Pas de prise
	Jour 2	10 mg	10 mg
	Jour 3	10 mg	20 mg
	Jour 4	20 mg	20 mg
	Jour 5	20 mg	30 mg
	À partir de jour 6	30 mg	30 mg
Clairance de la créatinine < 30 mL/min (insuffisance rénale sévère)	Jour 1	10 mg	Aucune prise
	Jour 2	10 mg	
	Jour 3	10 mg	
	Jour 4	20 mg	
	Jour 5	20 mg	
	À partir de jour 6	30 mg	

Durée du traitement

Au cours des études, l'amélioration la plus importante a été observée lors des 24 premières semaines de traitement. La réponse du patient au traitement doit être évaluée régulièrement. Si aucun bénéfice thérapeutique n'est constaté après 24 semaines, la poursuite du traitement doit être reconsidérée. Il n'existe pas d'expérience clinique au-delà de 52 semaines.

Contre-indications

Les seules contre-indications mentionnées sont l'hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients et la grossesse.

Présence de lactose

Les patients qui présentent une maladie héréditaire rare telle qu'une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose, ne doivent pas prendre ce médicament.

Effets indésirables

◆ Les effets indésirables le plus fréquemment rapportés dans les études cliniques (encadré 7) ont été

Déclaration de liens d'intérêts
Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêt.

Encadré 7. Otezla® et risque de suicide

Des idées et comportements suicidaires ont été rapportés lors des études cliniques et après commercialisation d'Otezla®. Ces problèmes semblent peu fréquents (entre 1/100 et 1/1 000).

- ◆ Avant prescription, le médecin doit évaluer le rapport bénéfice-risque chez les sujets à risque.
- ◆ Le patient doit être attentif à son psychisme au cours du traitement et signaler rapidement tout changement de comportement ou d'humeur, ainsi que toute idée suicidaire.
- ◆ Lors de la dispensation du produit, le pharmacien doit rester vigilant face à une plainte ou un changement de comportement.

des affections gastro-intestinales, incluant diarrhées et nausées. Le plus souvent de sévérité légère à modérée, ces effets sont survenus généralement au cours des deux premières semaines de traitement et ont disparu en quatre semaines. Les autres effets indésirables le plus souvent rapportés sont : infections des voies respiratoires supérieures et céphalées.

◆ Une perte de poids a parfois été constatée. Chez les patients traités par l'aprémilast pendant une durée allant jusqu'à 52 semaines, elle a été de 1,99 kg en moyenne. Elle n'a pas eu de répercussions cliniques significatives chez aucun d'entre eux. Le poids doit donc être contrôlé à intervalles réguliers chez les patients présentant une insuffisance pondérale lors de l'initiation du traitement. En cas d'amaigrissement inexplicable et cliniquement significatif, le patient doit être examiné par un praticien et l'arrêt du traitement envisagé.

Interactions médicamenteuses

L'association d'inducteurs puissants de l'isoenzyme CYP3A4 (rifampicine, phénobarbital, carbamazépine, phénytoïne et millepertuis) et d'aprémilast n'est pas recommandée. L'exposition à l'aprémilast pourrait entraîner une réponse clinique inférieure.

Grossesse et allaitement

- ◆ L'aprémilast est contre-indiqué chez les femmes enceintes : toute grossesse doit donc être exclue avant l'initiation du traitement. Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement.
- ◆ Un risque pour les nourrissons allaités ne pouvant être exclu, l'aprémilast ne doit pas être utilisé pendant l'allaitement. ▶

Les nouveaux médicaments en diabétologie et en endocrinologie

Jacques BUXERAUD^{a,*}

Professeur des Universités

Sébastien FAURE^b

Professeur des Universités

^aFaculté de pharmacie,
2 rue du Docteur-Marcland,
87025 Limoges cedex,
France

^bUFR santé,

Département pharmacie,
Université d'Angers,
16 boulevard Daviers,
49045 Angers, France

De nouveaux antidiabétiques sont régulièrement mis à la disposition des prescripteurs, en particulier des agonistes du récepteur du Glucagon-like peptide-1 (GLP-1). En 2016, un nouveau modulateur sélectif des récepteurs aux estrogènes, agissant comme un antagoniste du récepteur de l'estrogène au niveau de l'utérus, qui permet de réduire considérablement le risque induit par les estrogènes d'hyperplasie de l'endomètre chez les femmes non hystérectomisées, a également été mis sur le marché.

© 2017 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés

Mots clés - basédoxifène ; diabétologie ; dulaglutide ; endocrinologie ; insuline dégludec ; liraglutide

New drugs in diabetology and endocrinology. New anti-diabetic drugs are regularly becoming available, in particular Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonists. In 2016, a new selective oestrogen receptor modulator, acting in the uterus as an oestrogen receptor antagonist, which considerably reduces the risk caused by oestrogen or endometrial hyperplasia in women with an intact uterus, have also arrived on the market.

© 2017 Elsevier Masson SAS. All rights reserved

Keywords - basedoxifene; conjugated oestrogen; diabetology; dulaglutide; endocrinology; insulin degludec; liraglutide

Deux spécialités viennent enrichir la panoplie des antidiabétiques : un agoniste des récepteurs du *Glucagon-like peptide-1* (GLP-1), le dulaglutide (*Trulicity*[®]), et la spécialité *Xultophy*[®], qui associe une insuline (insuline dégludec) à un analogue de GLP-1, le liraglutide. Un nouveau modulateur sélectif des récepteurs aux estrogènes (SERM), couplé à des estrogènes conjugués, a par ailleurs fait son apparition pour traiter les troubles de la ménopause.

Un antidiabétique agoniste du récepteur GLP-1

- ◆ **Spécialité :** Trulicity[®] (dulaglutide), laboratoire Lilly France [1,2].
- ◆ **Présentations :** solution injectable sous-cutanée (SC) à 0,75 mg ou 1,5 mg (seringues en verre contenues dans des stylos préremplis jetables de 0,5 mL, boîtes de 4).
- ◆ **Liste I.**
- ◆ **Remboursement Sécurité sociale** à 65 % et collectivités.

Amélioration du service médical rendu

Trulicity[®] bénéficie d'une amélioration du service médical rendu (ASMR) V.

Indication

Trulicity[®] est indiqué chez l'adulte atteint de diabète de type 2 pour améliorer le contrôle de la glycémie en monothérapie ou en association avec d'autres hypoglycémiants (encadré 1).

Mécanisme d'action

Le dulaglutide est un agoniste du récepteur du GLP-1 à action prolongée.

Sa structure chimique est très proche de celle du GLP-1 humain puisque l'homologie est d'environ 90 % avec le GLP-1 natif humain.

◆ **Le GLP-1 natif a une demi-vie de 1,5 à 2 minutes** du fait de sa dégradation par la dipeptidyl-peptidase 4 (DPP-4) et de la clairance rénale. Le dulaglutide, contrairement au GLP-1 natif, résiste à la dégradation par la DPP-4 (encadré 2), et sa grande taille ralentit son absorption et réduit son élimination rénale. Ces caractéristiques biotechnologiques donnent lieu à une formulation soluble et à une demi-vie prolongée de 4,7 jours, ce qui permet une administration SC hebdomadaire. De plus, la molécule de dulaglutide a été conçue pour empêcher la réponse immunitaire dépendante du récepteur Fcγ et réduire son potentiel immunogène.

◆ **Le dulaglutide présente trois propriétés antihyperglycémiantes du GLP-1 (tableau 1) :**

- en présence de concentrations élevées de glucose, il augmente l'adénosine monophosphate cyclique (AMPc) intracellulaire dans les cellules bêta-pancréatiques, ce qui entraîne la libération d'insuline ;
- il bloque la sécrétion de glucagon, anormalement élevée chez les patients diabétiques de type 2, et la baisse de ses concentrations génère une diminution de la production de glucose hépatique ;

*Auteur correspondant.

Adresse e-mail : jacques.buxeraud@unilim.fr
(J. Buxeraud).

Encadré 1. Conseils au patient lors de la dispensation de Trulicity®

- ◆ **Respectez bien le rythme hebdomadaire de vos injections sous-cutanées**, dans l'abdomen, la cuisse ou le haut du bras.
- ◆ **En cas d'oubli**, la dose doit être administrée le plus rapidement possible si le délai avant la date de la prochaine injection est d'au moins trois jours (72 heures). Si celle-ci est prévue dans moins de trois jours (72 heures), la dose omise ne doit pas être administrée et la suivante doit l'être selon le calendrier prévu. Dans tous les cas, vous pouvez reprendre le rythme hebdomadaire d'administration.
- ◆ **Conservez Trulicity® au réfrigérateur** (entre + 2 et + 8 °C), dans son emballage d'origine, à l'abri de la lumière. Veillez surtout à ne pas le congeler. Toutefois, en cas de besoin, le produit peut être conservé en dehors du réfrigérateur pendant une durée maximale de 14 jours, à une température ne dépassant pas 30 °C.
- ◆ **Gardez en mémoire quelques instructions simples pour l'utilisation** : le stylo prérempli est à usage unique ; suivre attentivement les instructions d'utilisation du stylo, jointes à la notice ; ne pas injecter si la solution contient des particules ou si elle est trouble et/ou colorée ; ne pas utiliser si le produit a été congelé.
- ◆ **Si des effets indésirables surviennent**, il est important d'en parler rapidement à votre médecin. Lui seul peut vous indiquer la marche à suivre. Étant donné qu'il existe un risque de pancréatite, soyez attentifs à des symptômes évocateurs comme des douleurs abdominales, un abdomen enflé et dououreux, de la fièvre.
- ◆ **Soyez vigilant lors de la conduite de véhicules** ou l'utilisation de machines lorsque Trulicity® est employé en association avec un sulfamide hypoglycémiant ou de l'insuline.
- ◆ **Buvez suffisamment d'eau** au cours de la journée.
- ◆ **Ne pratiquez aucune automédication** pendant votre traitement. Demandez toujours conseil à un professionnel de santé avant de prendre un médicament, car il peut exister un risque d'interaction médicamenteuse.

Encadré 2. Incrétines et incrétinomimétiques

- ◆ **Les incrétines sont des hormones intestinales** représentées par le *Glucagon-Like Peptide-1* (GLP-1) et le *Glucose-dependent Insulinotropic Polypeptide* (GIP), libérées par l'intestin tout au long de la journée. Leurs taux augmentent en réponse à un repas. Les incrétines font partie d'un système endogène impliqué dans la régulation physiologique de l'homéostasie du glucose. Sécrétées après le repas, elles stimulent la sécrétion d'insuline. Le GLP-1 est rapidement dégradé par une enzyme spécifique, la dipeptidylpeptidase-4 (DPP-4).
- ◆ **Le GLP-1 potentialise la sécrétion d'insuline induite par le glucose**, inhibe celle du glucagon et ralentit la vidange gastrique. Lorsque la glycémie est normale ou basse, il ne stimule pas la libération d'insuline. Il n'y a donc pas de risque d'hypoglycémie.
- ◆ **La sécrétion de GLP-1 est diminuée chez le patient diabétique de type 2** par comparaison à un sujet non diabétique. Un apport de GLP-1 apparaît donc intéressant. Mais le GLP-1 a comme inconvénient majeur d'avoir une demi-vie extrêmement courte (2 minutes), étant rapidement détruit par la DPP-4.
- ◆ **Deux approches thérapeutiques ont donc été développées** afin d'augmenter le taux de GLP-1 déficitaire chez le sujet atteint de diabète de type 2 :
 - soit injecter par voie sous-cutanée (SC) un analogue structurel du GLP-1 (exénatide, dulaglutide), résistant à la DPP-4 ; il est

question de médicaments incrétinomimétiques, visant à reproduire l'action du GLP-1 ;

- soit administrer par voie orale un inhibiteur spécifique de la DPP-4 (sitagliptine) ; il s'agit de médicaments incrétinopotentiateurs, visant à accroître les concentrations de GLP-1 endogène. Ces produits récents ont l'immense avantage d'améliorer le contrôle glycémique sans induire d'hypoglycémie.

◆ **La stimulation de l'insulinosécrétion induite par les incrétinomimétiques est glucodépendante**, c'est-à-dire effective seulement en cas d'hyperglycémie et disparaissant en cas d'hypoglycémie. Ceci représente un avantage très important par rapport aux insulinosécréteurs classiques comme les sulfamides hypoglycémiants et les glinides, indépendants des concentrations de glucose plasmatique, c'est-à-dire qu'ils peuvent conduire à une sécrétion inappropriée d'insuline en cas de valeur glycémique basse et peuvent précipiter une hypoglycémie parfois sévère. Cette propriété originale des incrétinomimétiques devrait donc fortement réduire, voire supprimer le risque d'hypoglycémie rencontré avec les insulinosécréteurs actuels. Une autosurveillance glycémique n'est donc pas indispensable avec les inhibiteurs de la DPP-4.

- il ralentit également la vidange gastrique, minorant ainsi le taux d'absorption intestinal du glucose [3].
- ◆ **Le dulaglutide améliore le contrôle glycémique** grâce aux effets prolongés de la diminution des concentrations de glucose à jeun, avant et après les repas chez les patients atteints de diabète de type 2, dès la première administration du médicament.

L'effet est maintenu pendant l'intervalle d'injection hebdomadaire.

Posologie

- ◆ **En monothérapie**, la dose recommandée est de 0,75 mg une fois par semaine (*encadré 3*).
- ◆ **En association**, la dose recommandée est de

Tableau 1. Les effets physiologiques du *Glucagon-Like Peptide-1 (GLP-1)* [3].

Effets	Particularités de l'effet et conséquences
Stimulation de l'insulinosécrétion (effet incrétine)	Effet proportionnel à la glycémie ambiante Absence de stimulation en cas d'hypoglycémie
Réduction de la sécrétion de glucagon	Diminution de la production hépatique du glucose Réduction de la glycémie à jeun et post-prandiale
Ralentissement de la vidange gastrique	Diminution de l'hyperglycémie post-prandiale Contribution à l'augmentation de la sensation de satiété
Diminution de l'appétit (effet central)	Absence de gain de poids par rapport à un placebo (avec un meilleur contrôle glycémique) Moindre prise pondérale qu'avec un sulfamide (pour un contrôle glycémique équivalent)
Effet trophique sur les cellules bêtapancréatiques (démontré chez l'animal)	Potentialisation de la prolifération Diminution de l'apoptose

1,5 mg une fois par semaine (*encadré 3*). Lorsque Trulicity® est ajouté à un traitement en cours par metformine et/ou pioglitazone, la dose de metformine et/ou de pioglitazone peut être conservée.

Lorsqu'il est ajouté à un traitement en cours par sulfamide hypoglycémiant ou insuline prandiale, une diminution de la dose de sulfamide hypoglycémiant ou d'insuline peut être envisagée afin de réduire le risque d'hypoglycémie.

Administration

Trulicity® est administré uniquement par injection SC dans l'abdomen, la cuisse ou le haut du bras. L'injection peut se faire à toute heure de la journée, lors des repas ou en dehors.

Le jour de la semaine prévu pour l'injection peut être éventuellement modifié, dans la mesure où la dernière dose a été administrée au moins trois jours (72 heures) avant.

Surveillance glycémique

L'utilisation de Trulicity® ne nécessite pas d'autosurveillance de la glycémie.

Celle-ci peut être nécessaire pour ajuster la dose de sulfamide hypoglycémiant ou d'insuline prandiale.

Contre-indications

Seule l'hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients est mentionnée.

Par ailleurs, le dulaglutide ne doit pas être utilisé chez les patients atteints de diabète de type 1 ou pour le traitement d'une acidocétose diabétique.

Effets indésirables

◆ **Les effets indésirables le plus souvent rapportés dans les essais cliniques sont des effets digestifs** (nausées, vomissements et diarrhées), en général d'intensité légère à modérée et de nature transitoire (au cours des premiers jours ou des premières semaines

de traitement). Ces effets indésirables gastro-intestinaux doivent être pris en compte lors du traitement des patients atteints d'insuffisance rénale dans la mesure où ils peuvent provoquer une déshydratation susceptible de détériorer la fonction rénale. De même, le dulaglutide n'est pas recommandé chez les patients atteints de maladie gastro-intestinale sévère, notamment de gastroparésie sévère.

◆ **Un risque accru d'hypoglycémie existe** lorsque le dulaglutide est associé avec un sulfamide hypoglycémiant ou de l'insuline, risque qui peut être limité en réduisant la dose de sulfamide hypoglycémiant ou d'insuline.

◆ **Le dulaglutide est associé à des augmentations moyennes des enzymes pancréatiques**, mais si cette élévation n'est pas associée à d'autres signes et symptômes de pancréatite aiguë, elle n'en est pas prédictive. L'utilisation d'agonistes du récepteur du GLP-1 ayant été associée à un risque de développement de pancréatite aiguë, les patients doivent donc être informés des symptômes caractéristiques de cette maladie.

En cas de suspicion de pancréatite, le traitement par

Encadré 3. Recommandations de la Haute Autorité de santé pour la prise en charge du diabète de type 2

Selon les recommandations de la Haute Autorité de santé (HAS) de prise en charge du diabète de type 2, la stratégie généralement recommandée est la suivante : monothérapie par metformine, puis bithérapie par l'association metformine et sulfamide hypoglycémiant [4].

Si l'objectif glycémique n'est pas atteint malgré une bithérapie par metformine et sulfamide hypoglycémiant, l'utilisation des analogues du *Glucagon-Like Peptide-1 (GLP-1)* est envisageable uniquement dans certaines situations particulières, en particulier chez les patients obèses.

dulaglutide doit être interrompu. Si la maladie est confirmée, le traitement par dulaglutide ne doit pas être réinitié.

- ◆ **D'autres effets indésirables** ont été relevés. Ainsi, de rares réactions au site d'injection ont été signalées. Par ailleurs, il a été parfois rapporté quelques répercussions cardiaques : légère augmentation de la fréquence cardiaque et de l'intervalle PR, bloc auriculo-ventriculaire de premier degré.

Interactions médicamenteuses

Le dulaglutide retarde la vidange gastrique et peut donc avoir une influence sur la vitesse d'absorption des médicaments administrés de façon concomitante par voie orale (médicaments nécessitant une absorption gastro-intestinale rapide et médicaments à libération prolongée [LP]).

Grossesse et allaitement

L'utilisation du dulaglutide n'est pas recommandée pendant la grossesse et l'allaitement.

Un nouvel hypoglycémiant associant une insuline et un analogue de GLP-1

- ◆ **Spécialité :** Xultophy® (insuline dégludec/liraglutide), laboratoire Nordisk [5,6].
- ◆ **Présentations :** solution injectable SC à 100 unités/mL d'insuline et 3,6 mg/mL de liraglutide (cartouche en stylo prérempli multidose jetable de 3 mL, boîte de 5). Un stylo prérempli contient 3 mL, équivalent à 300 unités

d'insuline dégludec et 10,8 mg de liraglutide. Une dose unitaire contient une unité d'insuline dégludec et 0,036 mg de liraglutide.

- ◆ **Liste I**, soumis à prescription initiale réservée aux spécialistes en endocrinologie, diabète et maladies métaboliques, ou en médecine interne.
- Renouvellement non restreint.
- ◆ **Remboursement Sécurité sociale** à 65 % et collectivités.

Amélioration du service médical rendu

Xultophy® a obtenu une ASMR V.

Indication

Ce médicament est indiqué dans le diabète de type 2 de l'adulte pour améliorer le contrôle glycémique en association avec des antidiabétiques oraux lorsque ceux-ci, seuls ou associés à un agoniste des récepteurs du GLP-1 ou à une insuline basale, ne permettent pas d'obtenir un contrôle glycémique adéquat (encadré 4).

Mécanisme d'action

Xultophy® associe l'insuline dégludec au liraglutide, un analogue de GLP-1. Leurs mécanismes d'action sont complémentaires pour améliorer le contrôle glycémique.

- ◆ **L'insuline dégludec** est commercialisée dans certains pays sous le nom de spécialité Tresiba®. Il s'agit d'une insuline basale donnant, après injection SC, des

Encadré 4. Conseils au patient lors de la dispensation de Xultophy®

- ◆ **Respectez bien le rythme de vos injections**, c'est-à-dire une fois par jour en injection sous-cutanée, à n'importe quel moment de la journée, mais de préférence au même moment chaque jour.
- ◆ **Réalisez vos injections dans la cuisse, le haut du bras ou l'abdomen**. Une rotation des sites d'injection permet de diminuer le risque de lipodystrophie.
- ◆ **En cas d'oubli**, la dose doit être administrée dès que vous vous en rendez compte. Cependant, un intervalle minima de huit heures entre deux injections doit toujours être respecté. Ceci vaut également lorsque l'administration ne peut avoir lieu au même moment chaque jour.
- ◆ **Conservez Xultophy® au réfrigérateur** entre + 2 et + 8 °C, dans son emballage d'origine, à l'abri de la lumière. Veillez surtout à ne pas le congeler. Après la première ouverture, le produit peut être conservé pendant 21 jours à une température ne dépassant pas 30 °C. Le produit doit être jeté 21 jours après sa première ouverture.
- ◆ **Gardez en mémoire quelques instructions simples pour l'utilisation :**
 - suivre attentivement les instructions d'utilisation du stylo, jointes à la notice ;
 - utiliser le stylo prérempli avec les aiguilles NovoTwist® ou NovoFine® d'une longueur maximale de 8 mm et d'un diamètre minimal de 32 G ;
 - ne pas injecter si la solution contient des particules ou si elle est trouble et/ou colorée ;
 - ne pas utiliser le produit s'il a été congelé ;
 - jeter l'aiguille après chaque injection.
- ◆ **Si des effets indésirables surviennent**, il est important d'en parler rapidement à votre médecin. Lui seul peut vous indiquer la marche à suivre. Étant donné qu'il existe un risque de pancréatite, soyez attentifs à des symptômes évocateurs comme des douleurs abdominales, un abdomen enflé et douloureux, de la fièvre. Si vous ressentez ce genre de symptômes, prévenez rapidement votre médecin traitant.
- ◆ **Prenez des précautions afin d'éviter toute hypoglycémie** pendant la conduite de véhicules.
- ◆ **Buvez suffisamment d'eau** au cours de la journée et particulièrement si des troubles gastro-intestinaux surviennent, ceci afin d'éviter une perte hydrique.
- ◆ **Ne pratiquez aucune automédication** pendant votre traitement. Demandez toujours conseil à un professionnel de santé avant de prendre un médicament, car il peut exister un risque d'interaction médicamenteuse.

multi-hexamères solubles, qui forment un dépôt à partir duquel l'insuline dégludec est libérée en continu et lentement dans la circulation (encadré 5). En conséquence, l'effet hypoglycémiant obtenu est stable et plat, avec une faible variabilité de l'action de l'insuline d'un jour à l'autre. Cet effet hypoglycémiant de l'insuline dégludec est dû à sa liaison aux récepteurs des cellules musculaires et adipeuses, facilitant l'assimilation du glucose, et à l'inhibition simultanée de la production hépatique de glucose.

◆ **Le liraglutide** est déjà commercialisé seul, sous le nom de Victoza®. Il s'agit d'un analogue du GLP-1, présentant 97 % d'homologie avec le GLP-1 humain, qui se lie et active le récepteur du GLP-1 (GLP-1R). Après administration SC, le profil d'action prolongée fait intervenir trois mécanismes :

- une auto-agrégation, qui permet une absorption lente ;
- une liaison à l'albumine ;
- une stabilité enzymatique accrue vis-à-vis de la DPP-4 et de l'endopeptidase neutre (NEP, *Neutral Endopeptidase*), ce qui se traduit par une longue demi-vie plasmatique.

Son mécanisme d'action, conforme à celui des autres analogues de GLP-1, permet d'améliorer le contrôle glycémique en diminuant la glycémie à jeun et la glycémie post-prandiale.

Par ailleurs, le liraglutide réduit le poids et la masse grasse par des mécanismes diminuant la sensation de faim et les apports énergétiques : le GLP-1 est un régulateur physiologique de l'appétit et de la prise alimentaire, mais son mécanisme d'action exact n'est pas connu.

Posologie

Xultophy® est administré une fois par jour en injection SC, à n'importe quel moment de la journée, mais de préférence au même moment chaque jour.

La dose doit être adaptée en fonction des besoins individuels du patient. Son ajustement peut être nécessaire

si le patient augmente son activité physique, modifie son régime alimentaire habituel ou en cas de maladie concomitante.

◆ **En ajout aux antidiabétiques oraux**, la dose initiale recommandée est de dix doses unitaires (dix unités d'insuline dégludec et 0,36 mg de liraglutide). Lorsque Xultophy® est ajouté à un traitement par sulfamide hypoglycémiant, une diminution de la dose du sulfamide hypoglycémiant doit être envisagée.

◆ **En remplacement d'un analogue du GLP-1**, la dose initiale recommandée est de 16 doses unitaires (16 unités d'insuline dégludec et 0,6 mg de liraglutide).

◆ **En remplacement de l'insuline basale**, la dose initiale recommandée est de 16 doses unitaires (16 unités d'insuline dégludec et 0,6 mg de liraglutide).

Dans tous les cas, il est recommandé de surveiller attentivement la glycémie lors du changement de traitement et durant les semaines suivantes.

Contre-indications

Seule l'hypersensibilité à l'une des deux substances actives ou à l'un des excipients est mentionnée.

Xultophy® ne doit pas être utilisé chez les patients diabétiques de type 1 ou pour le traitement d'une acidocétose diabétique.

Effets indésirables

◆ **Les effets indésirables le plus fréquemment rapportés** sont l'hypoglycémie et les troubles digestifs (nausées, diarrhées, vomissements, constipation, dyspepsie, gastrite, douleurs abdominales, reflux gastro-œsophagien, distension abdominale, éructation, flatulences, diminution de l'appétit). Les effets indésirables gastro-intestinaux peuvent survenir plus fréquemment en début de traitement et s'atténuent généralement en quelques jours ou quelques semaines.

◆ **L'hypoglycémie peut survenir** lorsque la dose de Xultophy® est trop élevée par rapport aux besoins. L'omission d'un repas ou un exercice physique important non prévu peuvent aussi entraîner une hypoglycémie.

◆ **Divers autres effets peuvent survenir :**

- des réactions allergiques (urticaire, rash, prurit, gonflement du visage) et quelques cas de réactions anaphylactiques ;

- des réactions au site d'injection (hématome, douleur, hémorragie, érythème, nodules, gonflement, décoloration, prurit, chaleur, lipodystrophie), habituellement légères et transitoires, et disparaissant généralement lors de la poursuite du traitement (une rotation continue des sites d'injection au sein d'une même région peut diminuer ce risque) ;

- une augmentation de la fréquence cardiaque ;

- des cas d'insuffisance cardiaque lorsque la pioglitazone est associée au Xultophy® ; si une telle association est instaurée, il est nécessaire de surveiller la

Encadré 5. Structure moléculaire de l'insuline dégludec

La structure de l'insuline dégludec est proche de celle de l'insuline humaine.

◆ **Il manque une thréonine**, remplacée par un acide gras C16 couplé à un acide glutamique et lié à une lysine.

◆ **Cette structure permet à l'insuline** de former, dans le tissu sous-cutané, des hexamères qui s'alignent en multi-hexamères. Ces longues chaînes sont ensuite libérées dans la circulation sanguine. La liaison de l'acide gras à l'albumine garantit une prolongation supplémentaire de la demi-vie, qui est estimée à environ 42 heures.

survenue de signes et de symptômes d'insuffisance cardiaque, de prise de poids et d'oedème, et la pioglitazone doit être arrêtée si une aggravation des symptômes d'insuffisance cardiaque survient ;

- une hyperglycémie lors d'une posologie insuffisante ou lors de maladies concomitantes comme les infections ;
- un risque de développer une pancréatite aiguë (les patients doivent être informés des symptômes caractéristiques) ; si celle-ci est confirmée, Xultophy® doit être arrêté et ne pas être réadministré ;
- des effets indésirables thyroïdiens, dus au liraglutide ;
- un risque de déshydratation lié aux effets indésirables gastro-intestinaux.

Interactions médicamenteuses

- ◆ Certains médicaments peuvent réduire les besoins en Xultophy® tels les antidiabétiques, inhibiteurs de la monoamine-oxydase (MAO), bêtabloquants, inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, salicylés, stéroïdes anabolisants et sulfamides.
- ◆ D'autres peuvent au contraire augmenter les besoins en Xultophy®, notamment les contraceptifs oraux, thiazidiques, glucocorticoïdes, hormones thyroïdiennes, sympathomimétiques, hormones de croissance et danazol.
- ◆ Les bêtabloquants peuvent masquer les symptômes de l'hypoglycémie.
- ◆ L'octréotide et le lanréotide peuvent accroître ou réduire les besoins en Xultophy®.
- ◆ L'alcool peut intensifier ou réduire l'effet hypoglycéiant de Xultophy®.
- ◆ Le léger ralentissement de la vidange gastrique est susceptible d'influencer l'absorption des médicaments administrés de façon concomitante par voie orale. Lors de l'initiation du traitement par Xultophy® chez les patients sous warfarine ou autres dérivés de la coumarine, il est recommandé de surveiller plus fréquemment l'*International normalized ratio* (INR).

Grossesse et allaitement

- ◆ En cas de projet de grossesse ou de grossesse, le traitement par Xultophy® doit être interrompu.
- ◆ En raison du manque d'expérience, Xultophy® ne doit pas être utilisé pendant l'allaitement.

Un nouveau médicament pour les femmes ménopausées

- ◆ Spécialité : Duavive® (estrogènes conjugués/basédoxifène), laboratoire MSD France.
- ◆ Présentation : comprimé à libération modifiée à 0,45 mg d'estrogènes et 20 mg de basédoxifène (boîte de 28, sous plaquettes).
- ◆ Liste I.
- ◆ Non remboursé Sécurité sociale et non agréé collectivités.

Amélioration du service médical rendu

Pas d'ASMR disponible.

Indication

Duavive® est indiqué dans le traitement des symptômes liés au déficit en estrogènes chez les femmes ménopausées dont les dernières règles datent d'au moins 12 mois, non hystérectomisées et pour lesquelles une thérapie hormonale contenant des progestatifs n'est pas appropriée [7]. Il possède une caractéristique pharmacocinétique : une libération immédiate du basédoxifène et une libération prolongée des estrogènes conjugués.

Association estrogènes et basédoxifène

Les femmes ménopausées présentent une perte de la production d'estrogènes. La prise d'estrogènes conjugués (esters de sulfate d'estrone, sulfates d'équiline et 17α/β estradiol) compense cette perte et soulage les symptômes de la ménopause. Toutefois, comme les estrogènes favorisent la croissance de l'endomètre, les estrogènes seuls augmentent le risque d'hyperplasie endométriale et de cancer [8]. L'addition de basédoxifène, un modulateur sélectif des récepteurs aux estrogènes (SERM) agissant comme un antagoniste du récepteur de l'estrogène dans l'utérus, réduit considérablement le risque induit par les estrogènes d'hyperplasie de l'endomètre chez les femmes non hystérectomisées (figure 1 ; encadré 6).

Posologie

La posologie recommandée est d'un seul comprimé, une fois par jour, à tout moment de la journée, sans tenir compte des repas.



Duavive® est indiqué dans le traitement des symptômes liés au déficit en estrogènes chez les femmes ménopausées pour lesquelles une thérapie hormonale contenant des progestatifs n'est pas appropriée.

Recommandations de prescription

Les recommandations de prescription des traitements hormonaux de la ménopause (THM) s'appliquent à Duavive® :

- identification de tous les antécédents médicaux personnels et familiaux ;
- réalisation d'un examen clinique comprenant seins et pelvis ;
- prescription lorsque les symptômes de la ménopause altèrent la qualité de vie ;
- prises à dose minimale efficace et pour une durée limitée ;
- réévaluation annuelle du traitement.

La prescription chez les patientes présentant une insuffisance rénale n'est pas recommandée.

Contre-indications

Les médicaments contenant des estrogènes ont de multiples contre-indications, Duavive® n'échappe pas à cette règle. En dehors de l'hypersensibilité aux principes actifs ou à l'un des excipients, sont mentionnés :

- cancers et antécédents de cancer (sein, endomètre) ;
- saignement génital non diagnostiqué ;
- hyperplasie endométriale non traitée ;
- maladies thrombo-emboliques veineuse ou artérielle et antécédents ;
- troubles thrombophiliques connus (déficit en protéine C, en protéine S ou en antithrombine) ;
- maladie hépatique aiguë ou antécédents de maladie hépatique, tant que les tests de la fonction hépatique ne reviennent pas à la normale ;
- femmes en âge de procréer ;
- porphyrie.

Motifs d'arrêt immédiat du traitement

Le traitement par Duavive® doit être interrompu si une contre-indication est découverte (par exemple, thrombo-embolie veineuse, accident vasculaire cérébral ou grossesse) et dans les cas suivants : ictere ou dégradation de la fonction hépatique, augmentation

Références

[1] Paitraud D. Trulicity® (dulaglutide) : nouvel antidiabétique de type 2 en une seule injection SC par semaine. Janvier 2016. www.vidal.fr/actualites/18953/trulicity_dulaglutide_nouvel_antidiabetique_de_type_2_en_une_seule_injection_sc_par_semaine/

[2] Haute Autorité de santé (HAS). Synthèse d'avis de la Commission de la Transparence. Trulicity®, antidiabétique. Avril 2015. www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2015-09/trulicity_sapub_ct14099.pdf

[3] Scheen AJ, Radermecker RP, Philips C et al. Les incrétinomimétiques et incrétinopotentiateurs dans le traitement du diabète de type 2. Rev Med Suisse. 2007;122:32497.

[4] Haute Autorité de santé (HAS). Janvier 2013. Stratégie médicamenteuse du contrôle glycémique du diabète de type 2. www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1022476/fr/strategie-medicamenteuse-du-controle-glycemique-du-diabete-de-type-2

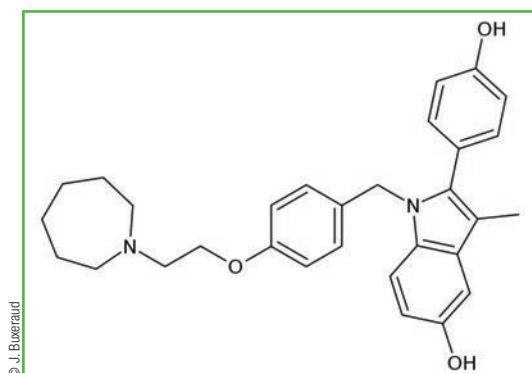


Figure 1. Structure chimique du basédoxifène.

Encadré 6. Conseils au patient lors de la dispensation de Duavive®

- ◆ **Prenez bien votre médicament à raison d'un seul comprimé**, une fois par jour, à tout moment de la journée, sans tenir compte des repas.
- ◆ **En cas d'oubli d'un comprimé**, prenez-le dès que vous vous en apercevez. Poursuivez ensuite le traitement normalement. En cas d'oubli de plus d'un comprimé, prenez uniquement le dernier comprimé oublié et ne doublez pas la dose habituelle.
- ◆ **Si des effets indésirables surviennent**, il est important d'en parler rapidement à votre médecin. Lui seul peut vous indiquer la marche à suivre.
- ◆ **Contactez immédiatement votre médecin en cas de symptôme thrombo-embolique potentiel** (par exemple, gonflement douloureux d'une jambe, douleur soudaine dans la poitrine, dyspnée). Dans ces cas, Duavive® doit être arrêté immédiatement.
- ◆ **Faites-vous suivre régulièrement** par votre médecin traitant.
- ◆ **Rendez-vous périodiquement au laboratoire d'analyses** pour effectuer le bilan sanguin nécessaire.
- ◆ **Buvez suffisamment d'eau** au cours de la journée.
- ◆ **Ne pratiquez aucune automédication** pendant votre traitement. Demandez toujours conseil à un professionnel de santé avant de prendre un médicament, car il peut exister un risque d'interaction médicamenteuse.
- ◆ **Soyez vigilant lors de la conduite automobile**, particulièrement en cas de somnolence ou de troubles de la vision.

importante de la pression artérielle, céphalée de type migraineuse.

Effets indésirables

L'événement indésirable le plus fréquemment rapporté est la douleur abdominale, observée chez plus de 10 % des patientes au cours des essais cliniques. Des événements thrombo-emboliques veineux graves peuvent survenir dans de rares cas (moins de 1/1 000 patientes). Des saignements intermenstruels et des spotting peuvent survenir pendant le traitement et nécessiter d'en trouver la cause précise. Il est important de noter que chez les patientes recevant du basédoxifène, des symptômes visuels tels que des troubles de l'acuité visuelle ou une vision trouble ont été rapportés depuis la commercialisation.

Surveillance

Si l'une des affections suivantes est présente, est survenue précédemment et/ou s'est aggravée lors d'une grossesse ou d'un traitement hormonal précédent, il faut surveiller la patiente de façon étroite : les fibromes

Toute l'actualité des "antidiabétiques" au cours de l'année 2016

- ◆ **Abasaglar®** : nouvelle insuline glargin, biosimilaire de Lantus®.
- ◆ **Toujeo®** : nouvelle spécialité à base d'insuline glargin (300 UI/mL).
- ◆ **Trulicity®** : nouveau principe actif, le dulaglutide, analogue de GLP-1, pour traiter le diabète de type 2.
- ◆ **Victoza® (liraglutide)** : nouvelles conditions de remboursement.
- ◆ **Xultophy®** (association d'insuline dégludec et de liraglutide) : une injection par jour.

utérins, une endométriose, une hypertension, des troubles hépatiques, un diabète avec ou sans atteinte vasculaire, une lithiasis biliaire, une migraine ou céphalée (sévère), un lupus érythémateux disséminé, une épilepsie, un asthme et une otosclérose. En effet, ces affections peuvent récidiver ou s'aggraver pendant le traitement par Duavive®.

Une surveillance annuelle du taux de triglycérides sériques doit être envisagée.

Prudence en cas d'immobilisation

Si une immobilisation prolongée est prévue après une intervention chirurgicale programmée, un arrêt temporaire de Duavive® quatre à six semaines avant l'intervention est recommandé.

Le traitement ne pourra être repris que lorsque la femme aura retrouvé une mobilité complète.

De plus, il doit être recommandé aux femmes prenant Duavive® de bouger régulièrement pendant un voyage entraînant une immobilité prolongée.

Interactions médicamenteuses

◆ **Avec les inducteurs enzymatiques** : sur le plan clinique, un métabolisme accru des estrogènes peut entraîner une baisse de leurs effets et des modifications du profil de saignement utérin.

Le métabolisme des estrogènes peut être augmenté par l'utilisation concomitante de substances connues pour induire les enzymes métabolisant des médicaments (phénobarbital, phénytoïne, carbamazépine, rifampicine, rifabutine, névirapine, éfavirenz).

Le ritonavir et le nelfinavir, bien qu'ils soient connus pour être des inhibiteurs forts, montrent des propriétés inductrices lorsqu'ils sont utilisés avec des hormones stéroïdes. Les préparations de phytothérapie contenant du millepertuis peuvent induire le métabolisme des estrogènes.

◆ **Avec les médicaments connus pour induire les UGT (uridine diphospho-glucuronosyltransférase)** :

le bazéodoxifène est métabolisé par les enzymes UGT dans les voies intestinales et le foie.

Le métabolisme du bazéodoxifène peut donc être augmenté par l'utilisation concomitante de substances connues pour induire les UGT (rifampicine,



© Fotolia.com/Sirayat111

Il est recommandé aux femmes prenant Duavive® de bouger régulièrement pendant un voyage entraînant une immobilité prolongée

phénobarbital, carbamazépine, phénytoïne), ce qui peut potentiellement entraîner une baisse des concentrations systémiques de bazéodoxifène.

Grossesse et allaitement

L'utilisation de Duavive® est réservée aux femmes ménopausées. Elle est contre-indiquée chez les femmes enceintes ou en âge de procréer et chez les femmes allaitantes. ▶

Références

[5] Donath MY. Degludec, une nouvelle insuline retard. Forum Med Suisse 2013;13:994-5. www.medicalforum.ch/docs/sm/2013/48/fr/fms-01718.pdf

[6] Haute Autorité de santé (HAS). Janvier 2016. Synthèse d'avis de la Commission de la transparence. Xultophy® (insuline degludec/liraglutide), antidiabétique. www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2016-04/xultophy_synthese_ct14449.pdf

[7] Paitraud D. Duavive® 0,45 mg/20 mg comprimé à libération modifiée : nouveau traitement hormonal de la ménopause. Mai 2016. www.vidal.fr/actualites/19603/duavive_0_45_mg_20_mg_comprime_a_liberation_modifiee_nouveau_traitement_hormonal_de_la_menopause/

[8] Institut national du cancer (InCA). Traitements hormonaux de la ménopause et risques de cancers. État des lieux et des connaissances. Fiches Repères. Février 2015.

Déclaration de liens d'intérêts
Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêt.

Les nouveaux médicaments en infectiologie

Jacques BUXERAUD^{a,*}

Professeur des Universités

Sébastien FAURE^b

Professeur des Universités

^aFaculté de pharmacie,
2 rue du Docteur-Marcland,
87025 Limoges cedex,
France

^bUFR santé,
Département pharmacie,
Université d'Angers,
16 boulevard Daviers,
49045 Angers, France

Il est plus que jamais important de maintenir une recherche active dans le domaine de l'infectiologie, compte tenu des phénomènes de résistance et de la grande variabilité des germes, particulièrement de certains types de virus. Mais il est également primordial d'imposer une utilisation rationnelle et réfléchie des anti-infectieux.

© 2017 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés

Mots clés - infectiologie ; vaccin grippal ; voriconazole

New drugs in infectious disease medicine. It is more important than ever to continue active research in the field of infectious diseases, given resistance phenomena and the high variability of germs, particularly of certain types of virus. However, it is also essential to impose a rational and considered use of anti-infectives.

© 2017 Elsevier Masson SAS. All rights reserved

Keywords - infectiology; influenza vaccine; voriconazole

Un nouveau vaccin antigrippal vivant atténue, à quatre souches virales, est désormais disponible pour la prévention de la grippe chez les enfants et adolescents âgés de 24 mois à 18 ans, ainsi qu'un nouvel antifongique triazolé réservé à des infections graves.

Un nouveau vaccin grippal vivant atténue nasal pour les sujets jeunes

- ◆ **Spécialité :** Fluenz Tetra®, laboratoire AstraZeneca [1,2].
- ◆ **Présentation :** suspension pour pulvérisation nasale, avec applicateur nasal à usage unique contenant 0,2 mL de suspension, comportant un embout, un capuchon de protection de l'embout, un piston d'injection, un bouchon-piston et un clip séparateur de dose (boîte unitaire).
- ◆ **Médicament soumis à prescription médicale.**
- ◆ **Agréé collectivités.**

Amélioration du service médical rendu

Fluenz Tetra® bénéficie d'une amélioration du service médical rendu (ASMR) V.

Indication

Fluenz Tetra® est indiqué en prévention de la grippe chez les enfants et adolescents âgés de 24 mois à moins de 18 ans. Il s'agit du premier vaccin grippal nasal quadrivalent pédiatrique sur le marché. Il se différencie donc des autres vaccins grippaux actuellement disponibles par son mode d'administration (*encadré 1, figure 1*).

Quatre souches virales

Fluenz Tetra® est, comme son nom l'indique, un vaccin tétravalent qui contient des antigènes de quatre

souches virales de la grippe : une souche A/H1N1), une souche A/H3N2) et deux souches B.

Il est conforme à la recommandation de l'Organisation mondiale de la santé (OMS ; hémisphère nord) et à la décision de l'Union européenne pour la saison 2016-2017.

Il peut contenir des résidus des substances suivantes : protéines d'œuf (ovalbumine, par exemple) et gentamicine. La quantité maximale d'ovalbumine est inférieure à 0,24 µg par dose de 0,2 mL (1,2 µg par mL). Les souches du virus de la grippe de Fluenz Tetra® se répliquent dans le nasopharynx et induisent une immunité protectrice (*encadré 2*).

Administration

Ce vaccin s'utilise exclusivement par voie nasale chez les enfants âgés de 24 mois et plus, ainsi que les adolescents, à raison de 0,2 mL.

Il est administré en une dose répartie dans chaque narine, l'une après l'autre (immédiatement ou dans un court délai) (*figure 1*).

Le patient peut respirer normalement lors de l'administration du vaccin. Il est inutile d'inhaler profondément ou de renifler.

Chez les enfants n'ayant pas été auparavant vaccinés contre la grippe saisonnière, une seconde dose doit être administrée après un intervalle d'au moins quatre semaines.

Contre-indications

- ◆ **En dehors de l'hypersensibilité aux principes actifs ou à l'un des excipients,** ce vaccin est contre-indiqué

*Auteur correspondant.

Adresse e-mail : jacques.buxeraud@unilim.fr
(J. Buxeraud).

Encadré 1. Conseils au patient lors de la dispensation de Fluenz Tetra®

- ◆ Conservez bien votre vaccin au réfrigérateur (entre + 2 et + 8 °C). Veillez surtout à ne pas le congeler.
- ◆ Avant utilisation, vous pouvez sortir le vaccin du réfrigérateur une fois pour une durée maximale de 12 heures, à une température ne dépassant pas 25 °C. Si le vaccin n'a pas été utilisé après cette période de 12 heures, il doit être éliminé.
- ◆ Fluenz Tetra® est administré en une dose répartie dans chaque narine. Après avoir administré la moitié de la dose dans une narine, administrez l'autre moitié de la dose dans l'autre narine immédiatement ou dans un court délai.
- ◆ Vous pouvez respirer normalement lors de l'administration du vaccin. Il est inutile d'inhaler profondément ou de renifler.
- ◆ Chez les enfants n'ayant pas été vaccinés contre la grippe saisonnière auparavant, une seconde dose doit être administrée après un intervalle d'au moins quatre semaines.
- ◆ L'effet indésirable le plus fréquemment observé est une congestion nasale/rhinorrhée. Si d'autres effets indésirables surviennent, il est important d'en parler rapidement à votre médecin. Lui seul peut vous indiquer la marche à suivre.
- ◆ Afin de minimiser les effets indésirables dus à la vaccination, vous pouvez utiliser du paracétamol, mais pas de salicylés tels que l'aspirine.
- ◆ Fluenz Tetra® est un vaccin constitué d'un virus vivant atténué susceptible d'être transmis à des sujets immunodéprimés. Aussi, il est conseillé aux personnes vaccinées d'éviter, autant que possible, le contact étroit avec des sujets sévèrement immunodéprimés (bénéficiaires d'une greffe de moelle osseuse nécessitant un isolement, par exemple) pendant une à deux semaines suivant la vaccination.

chez les enfants et adolescents présentant un déficit immunitaire en raison d'une pathologie ou d'un traitement immunosupresseur (leucémie aiguë ou chronique, lymphome, infection par le virus de l'immunodéficience humaine [VIH] symptomatique, immunodéficience cellulaire et prise de corticostéroïdes à fortes doses).

◆ Le vaccin Fluenz Tetra® ne doit pas être administré aux enfants et adolescents présentant un asthme sévère ou une respiration sifflante en cours, ces situations n'ayant pas fait l'objet d'études cliniques adaptées.

Effets indésirables

L'effet indésirable le plus fréquemment observé lors des études cliniques est une congestion nasale/rhinorrhée. Divers autres effets, semblables à ceux de toute autre vaccination, peuvent survenir : diminution de l'appétit, céphalées, myalgies, malaise, fièvre... Comme pour la plupart des vaccins, il est recommandé de toujours disposer d'un traitement médical approprié et d'assurer une surveillance afin de prendre en charge une éventuelle réaction anaphylactique ou d'hypersensibilité grave suite à l'administration de Fluenz Tetra®.

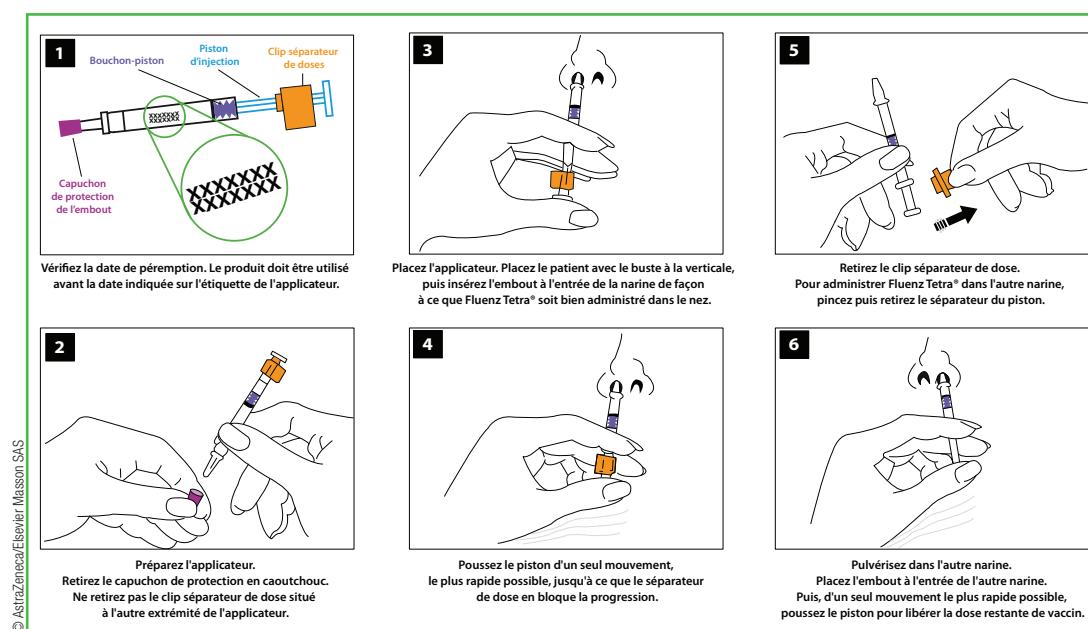


Figure 1. Les différentes étapes d'administration du vaccin Fluenz Tetra®.

Actualités pharmaceutiques

• Supplément formation au n° 567 • 2^e trimestre 2017 •

Encadré 2. À savoir

Fluenz Tetra® étant un vaccin vivant atténué, il induit une immunité proche de celle induite par l'infection naturelle. Il s'agit principalement d'une immunité locale, au niveau de la muqueuse de l'arbre respiratoire supérieur, via la production d'immunoglobulines A (IgA) sécrétaires.

l'aspergillose invasive et des infections fongiques graves à *Scedosporium spp.* ou *Fusarium spp.* Enfin, il apporte une ASMR IV dans la prise en charge des infections invasives graves à *Candida* ou des candidémies, avec résistance au fluconazole.

Indications

Vfend® est indiqué, chez les adultes et les enfants âgés de 2 ans et plus, dans les infections suivantes : aspergilloses invasives, candidémies chez les patients non neutropéniques, infections invasives graves à *Candida* résistant au fluconazole, infections fongiques graves à *Scedosporium spp.* ou *Fusarium spp.* Vfend® doit être principalement administré aux patients atteints d'infections évolutives, pouvant menacer le pronostic vital. Il est également indiqué en prophylaxie des infections fongiques invasives chez les receveurs d'une greffe de cellules souches hématopoïétiques (GCSH) à haut risque (encadré 3).

Les formes orales de Vfend® peuvent désormais être délivrées en officine de ville : comprimés pelliculés à 50 mg et 200 mg, et forme buvable à 40 mg/mL. Les formes orales étaient jusqu'à présent uniquement disponibles à l'hôpital, depuis 2002 pour les comprimés 50 et à 200 mg et depuis 2004 pour la poudre pour suspension buvable à 40 mg/mL. Une forme injectable (poudre pour solution pour perfusion intraveineuse [IV] à 200 mg en flacon de 30 mL) est également disponible depuis 2002, mais uniquement à l'hôpital.

Interactions médicamenteuses

- ◆ Fluenz Tetra® ne doit pas être administré chez les sujets recevant un traitement par salicylés dans les quatre semaines suivant la vaccination, sauf indication médicale contraire. En effet, des cas de syndrome de Reye ont été rapportés suite à l'utilisation de salicylés au cours d'une infection par un virus de la grippe de type sauvage.
- ◆ L'utilisation simultanée d'antiviraux contre la grippe n'est pas conseillée, ces derniers pouvant potentiellement diminuer l'efficacité du vaccin. Ainsi, il n'est pas conseillé d'administrer Fluenz Tetra® dans les 48 heures suivant l'arrêt du traitement antiviral contre la grippe. L'administration d'antiviraux contre la grippe dans les deux semaines suivant la vaccination peut affecter la réponse au vaccin. Si des antiviraux contre la grippe et Fluenz Tetra® sont administrés de manière concomitante, il convient d'envisager une seconde vaccination, en fonction de l'évaluation clinique.

Grossesse et allaitement

Fluenz Tetra® n'est pas recommandé pendant la grossesse. De même, il ne doit pas être utilisé pendant l'allaitement.

Un nouvel antifongique systémique triazolé

- ◆ Spécialité : Vfend® (voriconazole), laboratoire Pfizer [3,4].
- ◆ Présentations :
 - comprimé pelliculé à 50 mg (boîtes de 28 et de 56) ;
 - comprimé pelliculé à 200 mg (boîtes de 14, de 28 et de 56) ;
 - poudre pour suspension buvable à 40 mg/mL (flacon de 70 mL avec un godet doseur gradué à 23 mL, une seringue pour administration orale de 5 mL et un adaptateur pour flacon).
- ◆ Liste I, soumis à prescription hospitalière.
- ◆ Remboursement Sécurité sociale à 65 % et collectivités.

Amélioration du service médical rendu

Vfend® bénéficie, selon les indications, de deux améliorations du service médical rendu (ASMR) : I et IV. Il conserve une ASMR I dans la prise en charge de

Mécanisme d'action

Vfend® est un antifongique triazolé à large spectre (figure 2). Son mode d'action principal est l'inhibition de la déméthylation du 14-alpha-lanostérol médiée par le cytochrome P450 fongique, phase essentielle de la biosynthèse de l'ergostérol fongique. L'accumulation de 14-alpha-méthylstérol est corrélée à la perte conséquente d'ergostérol dans la membrane cellulaire fongique et peut être responsable de l'activité antifongique du médicament. Le voriconazole a montré une plus grande sélectivité pour les enzymes du cytochrome P450 (CYP450) fongiques que pour les autres systèmes enzymatiques du cytochrome P450 mammifères.

Posologie

Une dose de charge est réalisée (toutes les 12 heures pendant 24 heures), suivie de doses d'entretien deux fois par jour. Les comprimés pelliculés doivent être pris au moins une heure avant ou une heure après un repas, la suspension buvable au moins une heure avant ou deux heures après un repas.

Les posologies sont complexes et varient en fonction du poids du patient, de son âge et de certaines situations particulières (co-administration de médicaments,

Encadré 3. Conseils au patient lors de la dispensation de Vfend®

- ◆ **Ce médicament est un antibiotique antifongique** qui vous a été prescrit pour traiter une infection fongique. Il agit en éliminant ou en empêchant la croissance des champignons qui provoquent ce type d'infection.
- ◆ **Prenez bien votre médicament comme indiqué sur votre ordonnance.** Il est réalisé une dose de charge (toutes les 12 heures), suivie de doses d'entretien deux fois par jour. Les comprimés pelliculés doivent être pris au moins une heure avant ou une heure après un repas, la suspension buvable au moins une heure avant ou deux heures après un repas.
- ◆ **Il est très important de prendre votre médicament régulièrement**, à la même heure chaque jour. Si vous oubliez une administration, prenez la dose suivante à l'heure prévue, mais jamais de double dose.
- ◆ **Pour reconstituer la suspension, suivez les instructions** qui vous sont fournies dans la notice présente dans la boîte du médicament. Agitez bien le flacon pendant environ dix secondes avant chaque utilisation. La suspension buvable ne doit être administrée qu'à l'aide de la seringue pour administration orale fournie dans chaque emballage.
- ◆ **Tenez ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.**
- ◆ **N'arrêtez pas votre traitement** pour une raison quelconque sans avoir auparavant consulté votre médecin.
- ◆ **Faites-vous suivre régulièrement par votre médecin** car il doit surveiller le fonctionnement de vos reins et de votre foie par des analyses de sang.
- ◆ **Si des effets indésirables surviennent**, il est important d'en parler rapidement à votre médecin. Lui seul peut vous indiquer la marche à suivre. Soyez particulièrement attentif à la survenue d'une éruption cutanée.
- ◆ **Vfend® peut générer des troubles cutanés si vous vous exposez au soleil** pendant votre traitement. Afin d'éviter ces problèmes de "phototoxicité", évitez toute exposition au soleil. Le cas échéant, portez des vêtements pour vous protéger et utilisez des écrans solaires ayant un indice de protection (IP) élevé.
- ◆ **Buvez suffisamment d'eau** au cours de la journée.
- ◆ **Ne pratiquez aucune automédication** pendant votre traitement. Demandez toujours conseil à un professionnel de santé avant de prendre un médicament, car il existe un risque important d'interaction médicamenteuse.
- ◆ **Ce médicament peut provoquer des modifications de la vision**, notamment une vision trouble, une acuité visuelle altérée/améliorée et/ou une photophobie. Si vous présentez ces symptômes, évitez toute activité potentiellement dangereuse, telle que la conduite d'un véhicule ou la manipulation de machines.

insuffisance hépatique...). Il convient de se reporter au résumé des caractéristiques du produit (RCP) pour des détails précis concernant la posologie.

Durée de traitement

La durée du traitement doit être la plus courte possible en fonction de la réponse clinique et mycologique du patient. Une exposition au long cours sur plus de 180 jours (six mois) nécessite une évaluation attentive du rapport bénéfice-risque.

En prophylaxie chez les adultes et les enfants, le traitement doit être instauré le jour de la greffe et peut être administré jusqu'à cent jours après celle-ci. Il doit être aussi court que possible, sa durée dépendant du risque de développement d'une infection fongique invasive, défini par une neutropénie ou une immunosuppression. La prophylaxie ne peut être poursuivie jusqu'à 180 jours après la greffe qu'en cas d'immunosuppression persistante ou de réaction du greffon contre l'hôte.

Contre-indications

En dehors de l'hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients, de très nombreuses contre-indications médicamenteuses sont mentionnées, ce qui n'est pas étonnant compte tenu du fait que ce médicament est un azolé antifongique. Il faut se reporter au RCP du produit.

Effets indésirables

Les effets indésirables le plus fréquemment rapportés au cours des études cliniques ont été des atteintes visuelles, une pyrexie, un rash, des vomissements, des nausées, des diarrhées, des maux de tête, un œdème périphérique, des anomalies des tests de la fonction hépatique, une détresse respiratoire, des douleurs

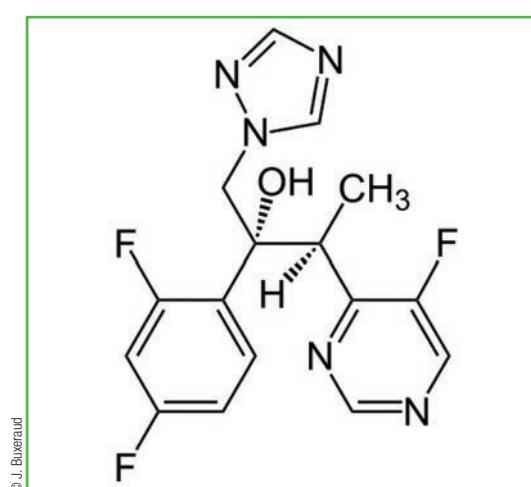


Figure 2. Structure chimique du voriconazole.

Références

[1] Haute Autorité de santé (HAS). Synthèse d'avis de la Commission de la Transparence. Fluenz Tetra® : vaccin tétravalent contre la grippe saisonnière de l'enfant. Avril 2015.
www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2015-09/fluenztetra_synthese_ct13920.pdf

[2] Paitraud D. Fluenz Tetra® : premier vaccin grippal tétravalent pédiatrique en suspension pour pulvérisation nasale. Octobre 2016.
www.vidal.fr/actualites/20205/fluenz_tetra_premier_vaccin_grippal_tetravalent_pediatrique_en_suspension_pour_pulverisation_nasale/

[3] Haute Autorité de santé (HAS). Synthèse d'avis de la Commission de la Transparence. Vfend® IV (voriconazole), antifongique triazolé. Mai 2016.
www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2016-09/vfend_synthese_ct14963.pdf

[4] Paitraud D. Vfend® (voriconazole) : les formes orales désormais disponibles en pharmacie de ville. Juin 2016.
www.vidal.fr/actualites/19656/vfend_voriconazole_les_formes_orales_desormais_disponibles_en_pharmacie_de_ville/

abdominales et une dysgueusie (pour la suspension buvable). Quelques effets méritent néanmoins des précisions.

◆ **Le voriconazole doit être administré avec prudence chez les patients présentant des conditions potentiellement pro-arythmogènes**, telles qu'un allongement du QTc congénital ou acquis, une cardiomopathie, en particulier en présence d'une insuffisance cardiaque, une bradycardie sinusale, la présence d'arythmie symptomatique et la prise de médicament concomitant connu pour allonger l'intervalle QTc.

◆ **Dans les essais cliniques, les atteintes visuelles** (vision trouble, photophobie, chloropsie, chromatopsie, daltonisme, cyanopsie, trouble de l'œil, halo coloré, cécité nocturne, oscillopsie, photopsie, scotome scintillant, baisse de l'acuité visuelle, brillance visuelle, défaut du champ visuel, corps flottants du vitré et xanthopsie) ont été très fréquentes.

Elles étaient transitoires et totalement réversibles, la majorité d'entre elles ayant disparu spontanément en 60 minutes et aucun effet visuel cliniquement significatif n'a été observé. Il a semblé qu'elles s'atténuaiennt en cas d'administration répétée de voriconazole.

Ces atteintes pourraient être dues à des concentrations plasmatiques et/ou à des doses plus élevées. Le mode d'action est inconnu.

◆ **Les réactions dermatologiques** ont été très fréquentes dans les essais cliniques. La plupart étaient d'intensité légère à modérée. Cependant, des réactions cutanées graves ont été observées, y compris un syndrome de Stevens-Johnson (peu fréquent), une nécrolyse épidermique toxique (syndrome de Lyell, rare) et un érythème polymorphe (rare).

Le patient qui développe une éruption cutanée doit être étroitement surveillé ; le traitement par Vfend® doit être interrompu si les lésions progressent.

◆ **Des réactions de photosensibilité** ont également été signalées, en particulier lors des traitements prolongés. Des cas de carcinomes épidermoïdes cutanés ont été rapportés chez les patients traités au long cours.

◆ **Les anomalies des tests de la fonction hépatique** peuvent être dues à des concentrations plasmatiques et/ou à des doses plus élevées.

Précaution avant le traitement

Les perturbations électrolytiques telles qu'une hypokaliémie, une hypomagnésémie et une hypocalcémie doivent être surveillées et corrigées, si nécessaire, avant le début et pendant le traitement par le voriconazole en raison du risque d'augmentation du QT.

Surveillance

◆ **La fonction hépatique doit être surveillée**, notamment en réalisant une évaluation de l'aspartate aminotransférase

(ASAT) et de l'alanine aminotransférase (ALAT) au début du traitement et au moins une fois par semaine pendant le premier mois.

En cas d'élévation significative des tests de la fonction hépatique, le traitement par Vfend® doit être interrompu, à moins que l'évaluation médicale du rapport bénéfice-risque ne justifie sa poursuite.

◆ **Une évaluation de la créatinine sérique** permet de détecter toute anomalie de la fonction rénale.

◆ **La surveillance de l'amylase ou de la lipase sérique** doit être envisagée chez certains patients, particulièrement les enfants, qui présentent des facteurs de risque de pancréatite aiguë (par exemple en cas de chimiothérapie récente ou de greffe de cellules souches hématopoïétiques [GCSH]).

◆ **Le patient doit être étroitement surveillé et en cas d'éruption cutanée**, Vfend® devant être interrompu si les lésions progressent.

Interactions médicamenteuses

◆ **Le voriconazole est métabolisé par les isoenzymes CYP2C19, CYP2C9 et CYP3A4** du cytochrome P450, et inhibe leur activité. Les inhibiteurs ou les inducteurs de ces isoenzymes peuvent respectivement augmenter ou réduire les concentrations plasmatiques du voriconazole, et le voriconazole peut potentiellement augmenter les concentrations plasmatiques des substances métabolisées par ces isoenzymes du CYP450.

◆ **Le voriconazole doit être administré avec prudence** chez les patients ayant un traitement concomitant connu pour allonger l'intervalle QTc. L'administration concomitante est contre-indiquée lorsqu'il existe également un risque que le voriconazole augmente les concentrations plasmatiques des substances métabolisées par les isoenzymes du CYP3A4 (certains antihistaminiques, la quinidine, le pimozide).

◆ **La liste des médicaments pouvant générer des interactions** est particulièrement longue : phénytoïne, éfavirenz, rifabutine, ritonavir, évérolimus, méthadone, opiacés, fluconazole.

Grossesse et allaitement

◆ **Vfend® ne doit pas être utilisé pendant la grossesse**, sauf si les bénéfices escomptés pour la mère sont clairement supérieurs aux risques encourus par le fœtus.

◆ **Les femmes en âge de procréer doivent obligatoirement utiliser une contraception efficace** pendant le traitement.

◆ **L'allaitement doit être interrompu dès le début du traitement par Vfend®.**

Déclaration de liens d'intérêts
Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêt.

Les nouveaux médicaments en néphrologie

La recherche s'intéresse en permanence aux médicaments de la néphrologie, dans le but de mettre au point de nouveaux traitements afin d'améliorer la prise en charge des insuffisants rénaux dialysés, ou de traiter des affections rénales graves et prévenir leurs complications. Il est important de bien connaître ces médicaments nouveaux à l'officine pour donner aux patients des conseils éclairés.

© 2017 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés

Mots clés - néphrologie ; oxyhydroxyde sucro-ferrique ; tolvaptan

New drugs in nephrology. Research is continuously being carried out into nephrology drugs, with the aim of developing new treatments in order to improve the management of patients with kidney failure receiving dialysis, or to treat serious kidney conditions and prevent their complications. It is important that pharmacists have good knowledge of these drugs in order to be able to provide informed advice to patients.

© 2017 Elsevier Masson SAS. All rights reserved

Keywords - nephrology; sucroferric oxyhydroxide; tolvaptan

Au cours de l'année 2016, deux médicaments du secteur de la néphrologie ont été mis sur le marché : un chélateur du phosphate non calcique pour le contrôle du taux de phosphate sérique chez les patients dialysés, et un agoniste de la vasopressine pour le traitement d'une maladie génétique, la polykystose rénale autosomique dominante ou PKRAD.

Un nouveau chélateur de phosphate

- ◆ **Spécialité :** Velphoro® (oxyhydroxyde sucro-ferrique), laboratoire Fresenius Medical Care France [1,2].
- ◆ **Présentation :** comprimé à croquer à 500 mg (boîtes de 30 ou de 90 en flacon).
- ◆ **Liste I.**
- ◆ **Remboursement Sécurité sociale** à 65 % et collectivités.

Amélioration du service médical rendu

Velphoro® s'est vu attribuer une amélioration du service médical rendu (ASMR) de niveau V.

Indication

Ce médicament est indiqué pour le contrôle du taux de phosphate sérique chez les patients adultes atteints de néphropathie chronique (NPC) sous hémodialyse (HD) ou sous dialyse péritonéale (DP) (encadré 1).

Principe actif

Le principe actif de ce médicament est nouveau, il contient un mélange d'oxyhydroxyde de fer (III) polynucléaire

(pn-FeOOH), de saccharose et d'amidons. Il est donc différent de tous les autres médicaments chélateurs de phosphates disponibles actuellement sur le marché :

- les chélateurs calciques (acétate de calcium [Phosphosorb®] et carbonate de calcium [Calcidia®]);
- les chélateurs non calciques (chlorhydrate de sévelamer [Renagel®], carbonate de sévelamer [Renvela®] et lanthane [Fosrenol®]).

Mécanisme d'action

Le mode d'action de Velphoro® repose sur sa capacité à lier le phosphate dans le tractus gastro-intestinal. Ainsi, le taux de phosphate sérique diminue du fait de l'absorption réduite du phosphate alimentaire. La liaison du phosphate se fait par échange de ligands entre les groupes hydroxyles et/ou l'eau et les ions phosphates au pH physiologique du tractus gastro-intestinal.

Posologie de départ

La dose de départ recommandée est de 1 500 mg, soit trois comprimés par jour, à répartir sur la journée. Les comprimés doivent être croqués et non avalés entiers ; ils peuvent être écrasés si nécessaire. La dose quotidienne totale de Velphoro® doit être répartie sur l'ensemble des repas de la journée, ceci afin d'optimiser au mieux l'adsorption des phosphates alimentaires.

Ajustement de la posologie

La dose de Velphoro® doit être ajustée. Pour cela, le taux de phosphate sérique doit être surveillé et la dose

Jacques BUXERAUD^{a,*}
Professeur des Universités
Sébastien FAURE^b
Professeur des Universités

^aFaculté de pharmacie,
2 rue du Docteur-Marcland,
87025 Limoges cedex,
France

^bUFR santé,
Département pharmacie,
Université d'Angers,
16 boulevard Daviers,
49045 Angers, France

*Auteur correspondant.
Adresse e-mail : jacques.buxeraud@unilim.fr (J. Buxeraud).

Encadré 1. Conseils au patient lors de la dispensation de Velphoro®

- ◆ **Prenez bien votre médicament comme indiqué.** Veillez à répartir les prises sur l'ensemble des repas de la journée. N'oubliez pas non plus de prendre les autres médicaments qui vous ont été prescrits.
- ◆ **Les comprimés doivent être croqués et non avalés entiers ;** ils peuvent être écrasés si nécessaire.
- ◆ **En cas d'oubli d'une dose ou plus,** la dose normale du médicament doit être administrée avec le repas suivant.
- ◆ **Veillez à respecter le régime diététique** qui vous a été recommandé.
- ◆ **Si des effets indésirables surviennent,** il est important d'en parler rapidement à votre médecin. Lui seul peut vous indiquer la marche à suivre.
- ◆ **La couleur de vos selles** peut être modifiée (selles noires).
- ◆ **Faites-vous suivre régulièrement** par votre médecin traitant.
- ◆ **Rendez-vous périodiquement au laboratoire d'analyses** pour effectuer le bilan sanguin nécessaire.
- ◆ **Buvez suffisamment d'eau** au cours de la journée. Vous n'avez toutefois pas besoin de boire plus de liquide qu'en temps normal.
- ◆ **Ne pratiquez aucune automédication** pendant votre traitement. Demandez toujours conseil à un professionnel de santé avant de prendre un médicament, car il peut exister un risque d'interaction médicamenteuse.

de l'oxyhydroxyde sucro-ferrique augmentée ou diminuée par incrément de 500 mg (un comprimé) par jour toutes les deux à quatre semaines, jusqu'à ce qu'un taux acceptable de phosphate sérique soit atteint. Une surveillance régulière est nécessaire.

Généralement, les patients qui répondent au traitement atteignent un taux optimal de phosphate sérique à des doses de 1 500 à 2 000 mg par jour (trois à quatre comprimés), la dose maximale recommandée étant de 3 000 mg (six comprimés) par jour.

Médicaments conjointement utilisés

Velphoro® est utilisé conjointement à d'autres thérapeutiques comme des suppléments calciques, de la 1,25-dihydroxy vitamine D₃ ou de l'un de ses analogues, ou des calcimimétiques pour contrôler le développement de l'ostéodystrophie rénale.

Stratégie thérapeutique chez un patient dialysé

Chez les patients dialysés pour insuffisance rénale chronique, il existe un risque d'hyperphosphatémie, associé à un risque accru de morbidité, notamment osseuse et cardiovasculaire. Malgré les moyens de maîtrise de cette hyperphosphatémie grâce au régime alimentaire et à la dialyse, le recours à des chélateurs du phosphore est le plus souvent nécessaire, comme les sels de calcium, le sévelamer ou le carbonate de lanthane.

L'arrivée de Velphoro® constitue une alternative aux autres chélateurs du phosphore.

Contre-indications

Velphoro® est contre-indiqué en cas d'hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients, d'hémochromatose et de tout autre trouble d'accumulation du fer (encadré 2). Ce médicament ne doit pas être utilisé chez les patients présentant des antécédents récents

de péritonite (au cours des trois derniers mois), des affections gastriques ou hépatiques significatives, et uniquement à l'issue d'une évaluation soigneuse du rapport bénéfice-risque chez les personnes ayant subi une intervention chirurgicale gastro-intestinale majeure.

Présence de saccharose et d'amidons

◆ **Velphoro® contenant du saccharose**, les patients présentant des troubles héréditaires rares d'intolérance au fructose, de malabsorption du glucose-galactose ou un déficit en sucrase-isomaltase ne doivent le pas prendre.

◆ **Velphoro® contient des amidons.** Les patients diabétiques ou allergiques au gluten doivent donc être informés qu'un comprimé est équivalent à 0,116 unité pain (équivalent à environ 1,4 g d'hydrates de carbone).

Effets indésirables

Les effets indésirables observés au cours des essais cliniques ont été, dans la majorité des cas, des affections gastro-intestinales comme la diarrhée et des selles de couleur anormale (noires).

La plupart sont survenues tôt pendant le traitement et ont diminué au cours du temps, avec la poursuite de l'administration.

Encadré 2. À savoir

Dans le cadre du Plan de gestion de risques (PGR) de Velphoro®, l'Agence européenne du médicament (EMA) a demandé au laboratoire de réaliser une étude post-autorisation de mise sur le marché (AMM) afin de surveiller la tolérance à long terme de ce produit et particulièrement le risque d'accumulation de fer dans l'organisme.

Interactions médicamenteuses

◆ **Velphoro® n'étant quasiment pas absorbé par le tractus gastro-intestinal**, le risque d'interactions avec d'autres médicaments semble faible. Cependant, une surveillance s'impose en cas d'association avec des médicaments à marge thérapeutique étroite.

◆ **La prudence est de mise avec les médicaments connus pour interagir avec le fer (alendronate et doxycycline, par exemple) ou avec la lévothyroxine** : ils ne doivent pas être administrés de façon concomitante, mais au moins une heure avant ou deux heures après Velphoro®.

Grossesse et allaitement

◆ **Velphoro® ne doit pas être utilisé chez la femme enceinte**, sauf dans le cas où il est clairement nécessaire et après une évaluation soigneuse du rapport bénéfice-risque.

◆ **La décision de poursuivre l'allaitement ou le traitement avec Velphoro®** doit être prise en tenant compte de l'intérêt de l'allaitement pour l'enfant et du bénéfice du traitement pour la mère.

Un nouvel antagoniste de la vasopressine pour la polykystose rénale

◆ **Spécialité** : Jinarc® (tolvaptan), laboratoire Otsuka Pharmaceuticals France [3,4].

◆ Présentations :

- comprimé à 15 mg (boîte de 7) ;
- comprimé à 30 mg (boîte de 7) ;
- comprimé à 15 mg + comprimé à 45 mg (boîte de 56,

4 plaquettes contenant 7 comprimés de 15 mg et 7 comprimés de 45 mg) ;

- comprimé à 30 mg + comprimé à 60 mg (boîte de 56, 4 plaquettes contenant 7 comprimés de 30 mg et 7 comprimés de 60 mg) ;
- comprimé à 30 mg + comprimé à 90 mg (boîte de 56, 4 plaquettes contenant 7 comprimés de 30 mg et 7 comprimés de 90 mg).

◆ **Liste I**, soumis à prescription initiale hospitalière semestrielle. Prescription initiale et renouvellement réservés aux spécialistes en néphrologie. Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement. Médicament d'exception.

◆ **Remboursement Sécurité sociale** à 30 % et collectivités.

Amélioration du service médical rendu

Jinarc® a obtenu une ASMR de niveau IV.

Indication

Ce médicament est indiqué pour ralentir la progression du développement des kystes et de l'insuffisance rénale dans la polykystose rénale autosomique dominante (PKRAD) chez l'adulte atteint d'une maladie rénale chronique (MRC) de stade 1 à 3 à l'initiation du traitement, avec des signes d'évolution rapide de la maladie (encadré 3).

La polykystose rénale

◆ **La polykystose rénale est une maladie génétique qui se caractérise par le développement de kystes** dans l'organisme, notamment au niveau des reins et du

Encadré 3. Conseils au patient lors de la dispensation de Jinarc®

◆ **Prenez bien votre médicament comme indiqué**, sans l'oublier. Veillez à bien respecter les augmentations de posologie au début de votre traitement comme le médecin vous l'a précisé.

◆ **Rappelez-vous bien que la dose du matin doit être prise au réveil**, au moins 30 minutes avant le petit-déjeuner, alors que la seconde dose quotidienne peut être prise avec ou sans nourriture.

◆ **Les comprimés doivent être avalés sans être croqués**, avec un verre d'eau. Ne les prenez pas avec du jus de pamplemousse qui viendrait perturber votre traitement.

◆ **Si des effets indésirables surviennent**, il est important d'en parler rapidement à votre médecin. Lui seul peut vous indiquer la marche à suivre. Soyez très attentifs aux symptômes pouvant indiquer une atteinte hépatique tels que fatigue, anorexie, nausées, gêne dans le quadrant supérieur droit de l'abdomen, vomissements, fièvre, éruption cutanée, prurit, urines foncées ou jaunisse.

◆ **Faites-vous suivre régulièrement** par votre médecin traitant.

◆ **Rendez-vous périodiquement au laboratoire d'analyses** pour effectuer le bilan sanguin nécessaire, et plus particulièrement un

bilan hépatique : mensuellement pendant les 18 premiers mois de traitement, puis tous les trois mois par la suite.

◆ **Buvez suffisamment d'eau** au cours de la journée car les effets indésirables les plus fréquents sont liés à la perte d'eau. Le traitement doit être interrompu si votre capacité à boire ou l'accès à l'eau sont limités. Buvez de l'eau ou d'autres liquides aqueux dès les premiers signes de soif afin d'éviter une soif excessive ou une déshydratation. Buvez un à deux verres de liquide avant le coucher et à nouveau la nuit à chaque fois que vous vous levez pour uriner.

◆ **Ne pratiquez aucune automédication** pendant votre traitement. Demandez toujours conseil à un professionnel de santé avant de prendre un médicament, car il peut exister un risque d'interaction médicamenteuse.

◆ **Soyez prudent si vous devez conduire** ou utiliser une machine car des vertiges, une asthénie ou une fatigue peuvent survenir occasionnellement.

foie. Responsable de 8 à 10 % des insuffisances rénales terminales, il s'agit de la plus fréquente des néphropathies héréditaires.

◆ **Différents types de polykystose rénale peuvent être distingués :** autosomique dominante (PKRAD) et rénale autosomique récessive (PKRAR).

◆ **La PKRAD est une affection fréquente** (de 1/400 à 1/1 000 naissances), le plus souvent dépistée chez l'adulte jeune. Le développement progressif des kystes dans les reins conduit à une fibrose progressive du parenchyme rénal. La maladie reste silencieuse, sans anomalie clinique perceptible, pendant de nombreuses années (20 à 40 ans). Puis, une hypertension artérielle (HTA) apparaît ainsi qu'une insuffisance rénale sans protéinurie ni hématurie. Une fois l'insuffisance rénale apparue, le débit de filtration glomérulaire perd environ 5 mL/min par année. L'âge habituel de l'insuffisance rénale terminale se situe entre 50 et 70 ans.

Traitement de la polykystose rénale

◆ **Le seul traitement disponible repose sur la prévention des complications de la maladie et la protection de la fonction rénale :**

- prise en charge des symptômes et des complications rénales et extra-rénales ;
- réduction des risques cardiovasculaires par le contrôle de la pression artérielle (inhibiteurs de l'enzyme de conversion [IEC], sartans, bêtabloquants ou diurétiques) et les mesures hygiénico-diététiques.

◆ **Au stade de l'insuffisance rénale terminale**, la dialyse ou la greffe sont proposés.

Mécanisme d'action

Le tolvaptan est un antagoniste de la vasopressine bloquant spécifiquement la liaison de l'arginine vasopressine (AVP) aux récepteurs V₂ des parties distales du néphron (*figure 1*). L'affinité du tolvaptan pour le récepteur V₂ humain est 1,8 fois supérieure à celle de l'AVP endogène (*encadré 4*).

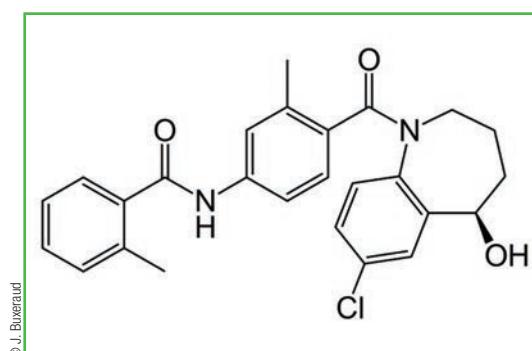


Figure 1. Structure chimique du tolvaptan.

Encadré 4. À savoir

La vasopressine, ou hormone antidiurétique (HAD), est un nanopeptide synthétisé au niveau de l'hypothalamus, transporté, puis stocké dans la post-hypophyse qui le libère dans la circulation sanguine. Elle a une action antidiurétique et une action vasopressive.

Efficacité

◆ **Les effets pharmacodynamiques du tolvaptan** sur la clairance de l'eau libre et le volume urinaire sont démontrés pour tous les stades de maladie rénale chronique (MRC). Des réductions de courte durée du volume rénal total moyen ont également été observées après trois semaines de traitement pour tous les stades de MRC.

◆ **Mais, à ce jour, il n'existe pas de données disponibles** indiquant si le traitement au long cours par Jinarc® continue à ralentir le déclin de la fonction rénale et a un impact sur l'évolution clinique de la PKRAD, notamment en retardant l'apparition d'une insuffisance rénale terminale.

Posologie

Jinarc® doit être administré deux fois par jour, fractionné en 45 mg + 15 mg, 60 mg + 30 mg ou 90 mg + 30 mg. Les doses quotidiennes totales sont donc de 60, 90 ou 120 mg. La dose du matin doit être prise au réveil, au moins 30 minutes avant le petit déjeuner, alors que la seconde dose quotidienne peut l'être avec ou sans nourriture.

Traitement de départ

Une titration prudente est nécessaire afin d'éviter une intolérance liée à une augmentation trop rapide des doses. La dose initiale de tolvaptan est de 60 mg par jour, soit 45 mg au réveil, avant le petit déjeuner et 15 mg huit heures plus tard. Cette dose initiale est progressivement augmentée pour arriver à une dose quotidienne fractionnée de 90 mg (60 mg + 30 mg), puis de 120 mg (90 mg + 30 mg). L'intervalle entre chaque hausse est d'au moins une semaine.

Bien évidemment, cette augmentation des doses se réalise uniquement s'il n'y a pas de problème de tolérance. Les patients doivent être maintenus à la dose maximale tolérée de tolvaptan. La dose peut également être réduite en fonction de la tolérance individuelle.

Chez les patients prenant simultanément des médicaments inhibiteurs enzymatiques, les doses de tolvaptan doivent aussi être réduites.

Contre-indications

En dehors de l'inévitable hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients, diverses autres contre-indications sont précisées :

- l'augmentation des enzymes hépatiques et/ou signes ou symptômes d'atteinte hépatique avant l'initiation du traitement et répondant aux critères d'arrêt définitif du tolvaptan ;
- la déplétion volémique ;
- l'hypernatrémie ;
- les patients qui ne peuvent pas ressentir la soif ou la satisfaire ;
- la grossesse et l'allaitement.

Effets indésirables

Les effets indésirables le plus fréquemment rapportés et attendus sur le plan pharmacodynamique sont la soif, la polyurie, la nycturie et la pollakiurie.

◆ **Le tolvaptan a été associé à des augmentations idiosyncrasiques des taux sanguins d'alanine aminotransférase (ALAT) et d'aspartate aminotransférase (ASAT)**, peu fréquemment à des hausses concomitantes de la bilirubine totale (BT). Durant les 18 premiers mois de traitement, Jinarc® ne peut être dispensé qu'aux patients dont le médecin a jugé que la fonction hépatique est compatible avec sa poursuite. Sa prise doit être interrompue s'il est confirmé que les taux de transaminases augmentent ou restent élevés, et arrêtée définitivement si des augmentations importantes et/ou des symptômes cliniques d'atteinte hépatique persistent.

◆ **Ce médicament peut entraîner une hyperglycémie**, par conséquent, les patients diabétiques en recevant doivent être traités avec prudence. Cette règle s'applique en particulier à ceux qui présentent un diabète de type 2 insuffisamment contrôlé.

◆ **La diminution de la clairance rénale de l'acide urique** peut conduire à des effets indésirables à type de goutte.

Surveillance

◆ **Une surveillance périodique de l'osmolalité plasmique ou de la natrémie et/ou du poids corporel** doit être envisagée afin de surveiller le risque de déshydratation secondaire à l'effet aquarétique du tolvaptan, en cas d'apport insuffisant en eau.

◆ **Les électrolytes** doivent être surveillés au moins tous les trois mois lors d'un traitement à long terme.

◆ **Un dosage sanguin des transaminases hépatiques** est requis avant l'initiation du traitement par Jinarc®, puis mensuellement pendant 18 mois et tous les trois mois par la suite.

◆ **Les taux d'acide urique** doivent être évalués avant l'initiation du traitement et, si nécessaire, pendant sa poursuite, en fonction des symptômes.

La diurèse

La diurèse doit être assurée. C'est ainsi que les patients présentant une obstruction partielle des voies urinaires, par exemple ceux souffrant d'une hypertrophie de la prostate ou de troubles de la miction, sont exposés à un risque plus important de rétention urinaire aiguë.

Interactions médicamenteuses

Les interactions médicamenteuses mentionnées dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP) sont nombreuses et nécessitent une grande prudence chez les patients recevant par ailleurs d'autres médicaments.

◆ **Les inhibiteurs ou les inducteurs du cytochrome P450 3A (CYP3A)** doivent être évités en administration simultanée.

◆ **Les médicaments augmentant la natrémie et ceux ayant une teneur élevée en sodium** (préparations antalgiques effervescentes et certains médicaments utilisés dans le traitement de la dyspepsie qui contiennent du sodium) peuvent augmenter la natrémie. Leur administration n'est donc pas recommandée.

◆ **Les diurétiques** peuvent provoquer une déshydratation sévère, qui constitue un facteur de risque d'insuffisance rénale.

◆ **Avec les substrats de la glycoprotéine P (digoxine, dabigatran)**, le traitement requiert la prudence et le patient doit être placé sous surveillance.

◆ **Avec les substrats de l'OATP1B1 et de l'OATP1B3 (par exemple les statines telles que la rosuvastatine), les substrats de l'OAT3 (méthotrexate, ciprofloxacine, par exemple), les substrats du BCRP (par exemple sulfasalazine) ou les substrats de l'OCT1 (metformine, par exemple)**, les patients doivent être traités avec prudence et surveillés afin de détecter toute majoration des effets de ces médicaments.

◆ **Les analogues de la vasopressine (desmopressine)** en administration simultanée ne sont pas recommandés.

Grossesse et allaitement

◆ **Jinarc® ne doit pas être utilisé pendant la grossesse.** Les femmes en âge de procréer doivent utiliser des méthodes de contraception adéquates pendant le traitement.

◆ **Pendant l'allaitement**, ce médicament est contre-indiqué. ▶

Références

[1] Haute Autorité de santé (HAS). Synthèse d'avis de la Commission de la transparence. Velphoro® (oxyhydroxyde sucro-ferrique), hypophosphorémiant. Février 2015. www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2015-06/velphoro_sapub_ct13935.pdf

[2] Bock A. Le problème calcium-phosphore de l'insuffisance rénale. Options thérapeutiques actuelles. Forum Med Suisse 2012;12:406-9. www.medicalforum.ch/docs/smf/2012/2021/fr/fms-01097.pdf

[3] Haute Autorité de santé (HAS). Synthèse d'avis de la Commission de la Transparence. Jinarc® (tolvaptan), antagoniste de la vasopressine. Décembre 2015. www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2016-04/jinarc_synthese_ct14555.pdf

[4] Bonaiti C, Büchler M, Chauveau D et al. La polykystose rénale autosomique dominante. Seconde édition. Un livret pour les patients et leurs familles. Mars 2010. www.sfnndt.org/sn/PDF/epublic/asso/AIRG/livrets/PKD.pdf

Déclaration de liens d'intérêts
Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêt.

Les nouveaux médicaments en pneumologie

Jacques BUXERAUD^{a,*}

Professeur des Universités

Sébastien FAURE^b

Professeur des Universités

^aFaculté de pharmacie,
2 rue du Docteur-Marcland,
87025 Limoges cedex,
France

^bUFR santé,

Département pharmacie,
Université d'Angers,
16 boulevard Daviers,
49045 Angers, France

Chaque année, de nouveaux médicaments arrivent sur le marché pour traiter la bronchopneumopathie chronique obstructive. Cette affection peut être grave si elle n'est pas prise en charge correctement. Il en est de même pour l'asthme. Le pharmacien doit bien expliquer à son patient la bonne méthode pour utiliser ses inhalateurs et faciliter l'adhésion thérapeutique. La recherche s'intéresse aussi à la prise en charge d'une affection redoutable, la fibrose pulmonaire.

© 2017 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés

Mots clés - nintédanib ; pneumologie ; uméclidinium bromure

New drugs in pneumology. Each year, new drugs arrive on the market to treat chronic obstructive pulmonary disease (COPD). This condition can be serious if it is not treated properly. The same is true for asthma. The pharmacist must explain clearly to the patient the correct way to use inhalers and facilitate compliance. Research is also focusing on the treatment of another serious condition, pulmonary fibrosis.

© 2017 Elsevier Masson SAS. All rights reserved

Keywords - nintedanib; pneumology; umeclidinium bromide

La pneumologie a fait parler d'elle en 2016 avec un nouveau bronchodilatateur anticholinergique de longue durée d'action pour la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO), seul ou en association avec un agoniste bêta 2, et un inhibiteur de la protéine kinase pour traiter la fibrose pulmonaire idiopathique.

Un nouveau bronchodilatateur anticholinergique pour la BPCO

- ◆ **Spécialité :** Incruse® (uméclidinium bromure), laboratoire GlaxoSmithKline [1].
- ◆ **Présentation :** poudre pour inhalation à 55 µg en récipient unidose (boîte de 1 inhalateur, avec 30 doses, sous plaquettes thermoformées).
- ◆ **Liste I.**
- ◆ **Remboursement Sécurité sociale** à 65 % et collectivités.

Amélioration du service médical rendu

Incruse® a obtenu une amélioration du service médical rendu (ASMR) de niveau V.

Indication

Ce médicament est indiqué en traitement bronchodilatateur continu pour soulager les symptômes chez les patients adultes présentant une BPCO (*enquadrés 1 et 2*). Le bromure d'uméclidinium est destiné au traitement continu de la BPCO ; il ne doit pas être



Le bromure d'uméclidinium est destiné au traitement continu de la bronchopneumopathie chronique obstructive et ne doit pas être utilisé en traitement de secours pour soigner des symptômes aigus.

utilisé en traitement dit "de secours" pour traiter des symptômes aigus survenant au cours d'épisodes aigus de bronchospasme. Dans ce cas, il convient d'avoir recours à un bronchodilatateur inhalé de courte durée d'action.

De même, le bromure d'uméclidinium ne doit pas être utilisé chez les patients souffrant d'asthme, car il n'a pas été étudié dans cette population.

*Auteur correspondant.

Adresse e-mail : jacques.buxeraud@unilim.fr
(J. Buxeraud).

Encadré 1. Conseils au patient lors de la dispensation d'Incruse®

- ◆ **Prenez bien votre médicament en inhalation une fois par jour**, toujours à la même heure. Ne dépasser pas cette dose prescrite. Ce médicament étant efficace durant 24 heures, une inhalation par jour est suffisante.
- ◆ **Veillez à ne pas oublier cette prise journalière**. Le cas échéant, ne prenez pas de double dose pour compenser. Il suffit de prendre la dose suivante à l'heure habituelle. Si vous êtes essoufflé ou si vous avez des sifflements, utilisez votre inhalateur contenant un médicament d'action rapide.
- ◆ **Vous ne devez pas utiliser Incruse® pour soulager une crise soudaine d'essoufflement ou de sifflement**. Dans ces cas, vous devez utiliser un inhalateur contenant un médicament d'action rapide comme le salbutamol.
- ◆ **Prenez votre traitement aussi longtemps que votre médecin vous le recommande** et ne l'arrêtez surtout pas pour une quelconque raison sans demander son avis.
- ◆ **Si des effets indésirables surviennent**, il est important d'en parler rapidement à votre médecin. Lui seul peut vous indiquer la marche à suivre.
- ◆ **Si vous ressentez une oppression dans la poitrine, si vous toussez, si vous êtes essoufflé ou si votre respiration est sifflante** juste après avoir utilisé l'inhalateur Incruse®, arrêtez son utilisation et demandez un avis médical immédiatement, car vous pourriez être victime d'un trouble grave, le bronchospasme paradoxal.
- ◆ **Faites-vous suivre régulièrement** par votre médecin traitant.
- ◆ **Ne pratiquez aucune automédication** pendant votre traitement. Demandez toujours conseil à un professionnel de santé avant de prendre un médicament.

Encadré 2. Instructions pour une utilisation correcte du produit

- ◆ **N'ouvrez la barquette pour en sortir l'inhalateur que lorsque vous êtes prêt à débuter votre traitement.**
- ◆ **Vous devez inscrire sur l'étiquette de l'inhalateur, dans l'espace prévu à cet effet, la date à partir de laquelle l'inhalateur ne doit plus être utilisé**, soit six semaines après l'ouverture de la barquette.
- ◆ **Préparez votre dose** et, pour cela, ouvrez le couvercle jusqu'à entendre un "clic". Ne secouez pas l'inhalateur.
- ◆ **Inhalez le médicament** :
 - tenez l'inhalateur éloigné de la bouche et expirez autant que possible ;
 - serrez fermement les lèvres autour de l'embout buccal sans bloquer la grille d'aération avec les doigts, inspirez profondément et régulièrement, puis retenez votre souffle pendant au moins trois à quatre secondes ;
 - retirez l'inhalateur de la bouche, puis expirez lentement et doucement ;
 - fermez l'inhalateur (l'embout buccal doit être précédemment nettoyé à l'aide d'un chiffon sec) et faites glisser le couvercle vers le haut jusqu'à ce qu'il couvre l'embout.

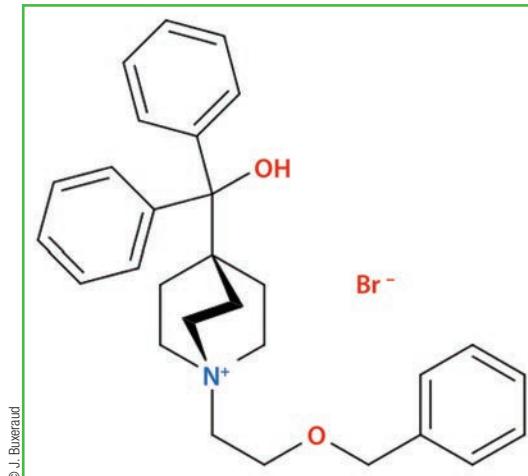


Figure 1. Structure chimique de l'uméclidinium bromure (dérivé de la quinuclidine).

Les données in vitro ont mis en évidence une réversibilité lente au niveau du récepteur muscarinique M3 humain et une durée d'action prolongée in vivo lorsqu'il est administré directement dans les poumons, dans les modèles précliniques.

Posologie

La dose recommandée chez l'adulte est d'une inhalation une fois par jour, tous les jours à la même heure, afin de maintenir la bronchodilatation, ce qui correspond à la dose maximale autorisée.

Contre-indication

Seule l'hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients est mentionnée.

Mécanisme d'action

Le bromure d'uméclidinium est un antagoniste des récepteurs muscariniques, également appelé anti-cholinergique, dont la durée d'action est longue (figure 1 ; encadrés 3 et 4). Il exerce son activité bronchodilatatrice par inhibition compétitive de la liaison de l'acétylcholine aux récepteurs cholinergiques muscariniques au niveau des muscles lisses bronchiques.

Actualités pharmaceutiques

• Supplément formation au n° 567 • 2^e trimestre 2017 •

Encadré 3. À savoir

Les médicaments anticholinergiques sont des inhibiteurs compétitifs réversibles de l'un des deux types de récepteurs de l'acétylcholine, et sont classés en fonction des récepteurs atteints :

- les agents antimuscariniques agissent sur les récepteurs muscariniques de l'acétylcholine ;
- les agents antinicotiniques agissent sur les récepteurs nicotiniques de l'acétylcholine.

La majorité des anticholinergiques sont des antimuscariniques.

concentrations plasmatiques obtenues après administration par voie inhalée.

- ◆ **L'administration n'est toutefois pas conseillée avec d'autres antimuscariniques**, du fait de la potentiation du risque de survenue des effets indésirables.

Grossesse et allaitement

◆ **L'administration aux femmes enceintes** ne doit être envisagée que si les bénéfices attendus pour la mère justifient le risque éventuel pour le fœtus.

◆ **La décision d'interrompre soit l'allaitement, soit le traitement par Incruse®** doit tenir compte de l'intérêt de l'allaitement pour l'enfant au regard du bénéfice du traitement pour la mère.

Effets indésirables

Les effets indésirables le plus fréquemment signalés sont des rhinopharyngites et l'infection des voies respiratoires supérieures. Ont également été mentionnées de façon fréquente : infection urinaire, sinusite, céphalées, tachycardie et toux. Certains autres effets sont, en revanche, qualifiés de peu fréquents : pharyngite, dysgueuse, fibrillation auriculaire, rythme ventriculaire accéléré, tachycardie supraventriculaire, extrasystoles supraventriculaires, constipation et sécheresse buccale.

◆ **Il existe un risque de bronchospasme paradoxal** avec l'administration d'Incruse®. Le cas échéant, le traitement doit être immédiatement interrompu et remplacé si nécessaire.

◆ **Des effets cardiovasculaires** peuvent être observées, et notamment des arythmies cardiaques. En conséquence, Incruse® doit être utilisé avec précaution chez les patients présentant une pathologie cardiovasculaire sévère, en particulier en cas d'arythmies.

◆ **En raison de son activité antimuscarinique**, Incruse® doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant un risque de rétention urinaire ou de glaucome par fermeture de l'angle.

Interactions médicamenteuses

◆ **Il est peu probable que des interactions cliniquement significatives surviennent aux doses thérapeutiques recommandées**, en raison des faibles

Un nouveau médicament pour la fibrose pulmonaire idiopathique

◆ **Spécialité** : Ofev® (nintédanib), laboratoire Boehringer Ingelheim France [2,3].

◆ **Présentations** : capsules molles à 100 mg et 150 mg (boîtes de 60).

◆ **Liste I**, soumis à prescription hospitalière. Prescription réservée aux spécialistes en pneumologie. Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement. Médicament d'exception. Médicament orphelin.

◆ **Remboursement Sécurité sociale** à 65 % et collectivités.

Amélioration du service médical rendu

Ofev® apporte, comme Esbriet®, une amélioration du service médical rendu mineure, de niveau IV.

Indication

Ofev® est indiqué chez l'adulte pour le traitement de la fibrose pulmonaire idiopathique (encadré 5).

Ce médicament a obtenu une autorisation temporaire d'utilisation de cohorte (ATUC) courant 2014, puis une autorisation de mise sur le marché (AMM) européenne en janvier 2015, sous le statut de médicament orphelin, disponible à l'hôpital. Sorti de la réserve hospitalière

Encadré 4. Anoro®, une spécialité proche d'Incruse®

Anoro^{®1} est une spécialité proche d'Incruse® qui renferme une association d'uméclidinium (55 µg) et de vilantérol (22 µg), un bêta-2 mimétique de longue durée d'action.

◆ **Ce produit est indiqué en traitement bronchodilatateur continu** pour soulager les symptômes chez les patients adultes présentant une bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO).

◆ **La dose recommandée est, comme pour Incruse®, d'une inhalation une fois par jour**, afin de maintenir la bronchodilatation. Le vilantérol est commercialisé depuis quelques années déjà dans la spécialité Relvar Ellipta®, associé à de la fluticasone, un corticoïde.

¹ Haute Autorité de santé (HAS). Commission de la transparence. Avis du 7 septembre 2016. Bromure d'uméclidinium/vilantérol. www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-15024_ANORO_PIC_INS_Avis3_CT15024.pdf

Encadré 5. Conseils au patient lors de la dispensation d'Ofev®

- ◆ **Prenez bien votre médicament deux fois par jour**, à environ 12 heures d'intervalle. Les capsules doivent être prises avec des aliments, avalées entières avec de l'eau, sans être ni mâchées ni écrasées.
- ◆ **S'il vous arrive d'oublier une prise**, le traitement doit être poursuivi aux heures et doses habituelles, sans prendre de dose supplémentaire pour compenser.
- ◆ **N'arrêtez pas votre traitement** sans avoir auparavant consulté votre médecin.
- ◆ **Faites-vous suivre régulièrement** par votre médecin, comme le protocole le demande.
- ◆ **Si vous êtes allergique à l'arachide ou au soja**, ne prenez pas ce médicament car il contient de la lécithine de soja.
- ◆ **Si des effets indésirables surviennent**, il est important d'en parler rapidement à votre médecin. Lui seul peut vous indiquer la marche à suivre. Soyez en particulier attentif aux troubles digestifs, circulatoires et cardiaques, ainsi qu'aux éventuels saignements.
- ◆ **Rendez-vous périodiquement au laboratoire d'analyses** pour effectuer le bilan sanguin nécessaire. En particulier, un bilan hépatique doit être fréquemment réalisé.
- ◆ **Faites contrôler ou contrôlez vous-même votre tension artérielle** tout au long de votre traitement. Prévenez votre médecin si votre tension augmente.
- ◆ **Buvez suffisamment d'eau** au cours de la journée.
- ◆ **Ne pratiquez aucune automédication** pendant votre traitement. Demandez toujours conseil à un professionnel de santé avant de prendre un médicament, car il peut exister un risque d'interaction médicamenteuse.
- ◆ **Soyez prudent lors de la conduite automobile** ou si vous devez utiliser une machine.
- ◆ **Femmes en âge de procréer**, respectez bien les deux méthodes de contraception qui vous ont été conseillées.

début 2016, il est désormais disponible en officine de ville.

La fibrose pulmonaire idiopathique

La fibrose pulmonaire idiopathique est une maladie pulmonaire interstitielle dont la cause n'est pas connue, comme son nom l'indique. Une fibrose avec tissu cicatriciel s'installe progressivement au niveau pulmonaire et de façon irréversible (figure 2) [4]. Le tissu pulmonaire

devient ainsi plus épais, rigide et cicatriciel. Une "fatigue" respiratoire apparaît, avec d'importants retentissements sur les échanges gazeux, et en particulier le transfert de l'oxygène des poumons vers la circulation sanguine.

Stratégie thérapeutique

Aucun traitement curatif de la fibrose pulmonaire idiopathique n'existe à ce jour. Seule la pifénidone (Esbriet®) est recommandée dans le traitement de la forme légère à modérée. Il est possible de prescrire une corticothérapie ou du cyclophosphamide intraveineux, uniquement en cas d'exacerbation aiguë de la fibrose, et les antivitamines K (AVK) lorsqu'il existe une indication cardiovasculaire.

Dans les cas caractérisés par une hypoxémie sévère au repos, l'oxygénothérapie est utilisée.

Enfin, la transplantation pulmonaire doit être envisagée dans les formes graves ou en cas d'aggravation de la

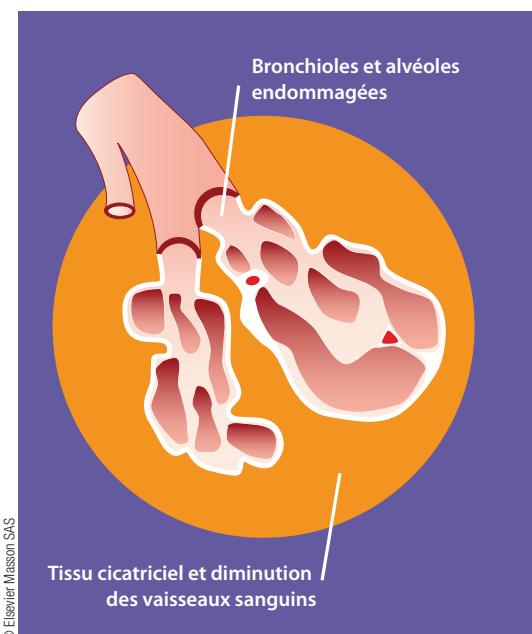


Figure 2. Une fibrose avec tissu cicatriciel s'installe progressivement au niveau pulmonaire et de façon irréversible (d'après [4]).

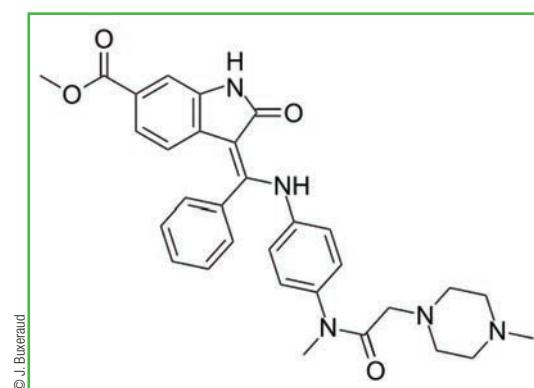


Figure 3. Structure chimique du nintédanib.

Références

- [1] Haute Autorité de santé (HAS). Commission de la transparence. Avis du 20 janvier 2016. Uméclidinium. www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-14782_INCRUSE_PIS_INS_Avis2_CT14782.pdf
- [2] Haute Autorité de santé (HAS). Synthèse d'avis de la Commission de la transparence. Ofev® (nintédanib), inhibiteur des tyrosines kinases. Mai 2015. www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2015-09/ofev_sapub_ct14162.pdf
- [3] Paitraud D. Fibrose pulmonaire idiopathique : Ofev® (nintédanib) disponible en pharmacie de ville. Janvier 2016. www.vidal.fr/actualites/19031/fibrose_pulmonaire_idiopathique_ofev_nintedanib_disponible_en_pharmacie_de_ville/
- [4] Association pulmonaire Québec. Fibrose pulmonaire idiopathique. <https://pq.poumon.ca/maladies/fibrose-pulmonaire-idiopathique/>

maladie chez des patients âgés de moins de 65 ans. Aujourd'hui, Ofev® peut être utilisé dans certaines circonstances, en alternative à Esbriet®.

Mécanisme d'action

Le nintédanib inhibe diverses tyrosines kinases, donc l'activation des cascades de signalisation induites par le *Fibroblast Growth Factor Receptor* (FGFR) et le *Platelet-Derived Growth Factor Receptor* (PDGFR) qui jouent un rôle important dans la prolifération, la migration et la différenciation des fibroblastes/myofibroblastes pulmonaires, qui sont les cellules caractéristiques de la pathologie de fibrose pulmonaire idiopathique (*figure 3*).

Posologie

L'administration de 150 mg, deux fois par jour, à environ 12 heures d'intervalle, est recommandée. En cas d'intolérance, et seulement dans ce cas, la dose de 100 mg, deux fois par jour peut être prescrite. La dose maximale journalière recommandée de 300 mg.

Les capsules doivent être prises avec des aliments, avalées entières avec de l'eau, sans être mâchées ni écrasées.

Contre-indications

Seule l'hypersensibilité au nintédanib, à l'arachide ou au soja, ou à l'un des excipients est mentionnée.

Effets indésirables

Les effets indésirables le plus fréquemment rapportés incluent la diarrhée, les nausées et les vomissements, les douleurs abdominales, la baisse d'appétit, la perte de poids, l'augmentation du taux d'enzymes hépatiques et des saignements.

◆ **Des troubles digestifs** peuvent survenir sous Ofev®. Lorsqu'une diarrhée apparaît, il convient de la traiter rapidement par une réhydratation adaptée et des anti-diarrhéiques (par exemple, lopéramide). Elle peut nécessiter l'interruption du traitement. En cas de nausées et vomissements, et si les symptômes persistent malgré une prise en charge adaptée, une réduction de la dose ou un arrêt temporaire de l'administration peuvent être nécessaires.

◆ **La fonction hépatique** du patient doit être étroitement surveillée. Les taux de transaminases hépatiques et de bilirubine doivent être mesurés avant l'initiation du traitement, puis régulièrement (par exemple à chaque consultation) ou en fonction de l'état clinique. En cas

d'augmentation des transaminases (aspartate aminotransférase [ASAT] ou alanine aminotransférase [ALAT]) > 3 x LSN (limite supérieure de la normale), la dose doit être réduite ou le traitement interrompu.

◆ **Une augmentation du risque hémorragique** peut survenir en rapport avec l'inhibition du récepteur du facteur de croissance vasculaire endothéial (VEGFR). Par conséquent, le traitement par Ofev® ne doit être envisagé chez les patients concernés que si le bénéfice attendu est supérieur au risque potentiel de saignement.

◆ **La survenue d'événements thrombo-emboliques** amène à recommander la prudence chez les patients présentant un risque cardiovasculaire accru, notamment une coronaropathie connue. Une interruption du traitement doit être envisagée en cas de signes ou symptômes d'ischémie myocardique aiguë.

◆ **L'administration d'Ofev® pouvant augmenter la pression artérielle**, celle-ci doit être mesurée à intervalles réguliers et en fonction de l'état clinique.

◆ **Le nintédanib peut altérer la cicatrisation des plaies** compte tenu de son mécanisme d'action.

Interactions médicamenteuses

◆ **La prudence est requise en cas d'administration concomitante d'inhibiteurs puissants de la glycoprotéine P** (P-gp ; par exemple, le kétoconazole, l'érythromycine ou la ciclosporine) en raison du risque d'augmentation de l'exposition systémique au nintédanib.

◆ **Les inducteurs puissants de la P-gp** (la rifampicine, la carbamazépine, la phénytoïne et le millepertuis, par exemple) peuvent diminuer l'exposition systémique au nintédanib. Aussi, il convient d'utiliser une alternative médicamenteuse avec un médicament dénué d'effet inducteur de la P-gp.

Grossesse et allaitement

◆ **Le nintédanib ne devant pas être utilisé pendant la grossesse**, il convient d'utiliser une méthode efficace de contraception au cours du traitement et pendant au moins trois mois après la dernière prise d'Ofev®. Par sécurité, deux méthodes efficaces de contraception, dont l'une mécanique, doivent être mises en place.

◆ **Si une grossesse débute lors du traitement**, Ofev® doit être arrêté.

◆ **Il est recommandé de ne pas allaiter** au cours du traitement. ▶

Les nouveaux médicaments en cardiologie, gastro-entérologie, psychiatrie et urologie

Quatre principes actifs nouveaux sont disponibles dans les domaines de la cardiologie, de la gastro-entérologie, de la psychiatrie et de l'urologie. Ils élargissent les possibilités de traitement, même si les améliorations du service médical rendu ne sont pas optimales.

© 2017 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés

Mots clés - cardiologie ; gastro-entérologie ; mirabégron ; psychiatrie ; sacubitril ; tédegutide ; urologie ; valsartan ; vortioxétine

New drugs in cardiology, gastroenterology, psychiatry and urology. Four new active principles are available in the fields of cardiology, gastroenterology, psychiatry and urology. They are expanding the treatment possibilities, even if improvements in medical efficacy are not optimal.

© 2017 Elsevier Masson SAS. All rights reserved

Keywords - cardiology; gastroenterology; mirabegron; psychiatry; acubitri; teduglutide; urology; valsartan; vortioxetine

Jacques BUXERAUD^{a,*}

Professeur des Universités

Sébastien FAURE^b

Professeur des Universités

^aFaculté de pharmacie,
2 rue du Docteur-Marcland,
87025 Limoges cedex,
France

^bUFR santé,
Département pharmacie,
Université d'Angers,
16 boulevard Daviers,
49045 Angers, France

La cardiologie a accueilli une nouvelle spécialité, pour l'instant disponible en rétrocération ; mais même si ce médicament n'est pas actuellement disponible à l'officine, il est important de le connaître afin de conseiller les patients qui suivent ce traitement. Un produit a fait son apparition en gastro-entérologie pour le syndrome du grêle court, et les antidépresseurs se sont enrichis d'une nouvelle molécule, la vortioxétine, qualifiée d'"autre antidépresseur". Enfin, l'urologie a accueilli le premier agoniste des récepteurs bêta-3 adrénergiques pour le traitement de l'incontinence et l'impérissabilité urinaire.

Un nouveau médicament pour l'insuffisance cardiaque

◆ **Spécialité :** Entresto® (sacubitril et valsartan), laboratoire Novartis Pharma [1,2].

◆ **Présentations :**

- comprimé pelliculé à 24 mg/26 mg (boîte de 28) ;
- comprimé pelliculé à 49 mg/51 mg (boîte de 56) ;
- comprimé pelliculé à 97 mg/103 mg (boîte de 56).

◆ **Liste I.**

◆ **Demandes d'admission** (remboursement Sécurité sociale et collectivités) en cours. Pris en charge selon les conditions définies à l'article L.162-16-5-2 du Code de la Sécurité sociale [3]. Agréé aux collectivités et rétrocédable par prolongation des conditions d'inscription au titre de l'autorisation temporaire d'utilisation (ATU) de cohorte.

Amélioration du service médical rendu

Entresto® bénéficie d'une amélioration du service médical rendu (ASMR) de niveau IV.

Indication

Ce médicament est indiqué chez les patients adultes dans le traitement de l'insuffisance cardiaque chronique symptomatique à fraction d'éjection réduite. Même s'il n'est pas actuellement disponible à l'officine puisqu'il est rétrocédable, il est important de le connaître afin de conseiller les patients auxquels il a été prescrit (*encadré 1*).

Mécanisme d'action

◆ **Entresto® est une combinaison de valsartan et de sacubitril, qui a un double effet :**

- le valsartan est un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II (ARA II), qui bloque les effets nocifs de l'angiotensine sur le système cardiovasculaire ;
- le sacubitril est le premier représentant d'une nouvelle classe de médicaments appelés inhibiteurs de néprilysine (*figure 1*), qui, en bloquant cette enzyme, améliore les systèmes de protection neuro-hormonale du cœur.

◆ **Les effets cardiovasculaires d'Entresto®** chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque sont attribués à l'augmentation des peptides qui sont dégradés par la néprilysine tels que les peptides natriurétiques (NP) par LBQ657 (*encadré 2*) et l'inhibition simultanée des effets de l'angiotensine II par le valsartan. Les NP exercent leurs effets physiologiques en activant des récepteurs membranaires à activité guanylate-cyclase, favorisant une augmentation des concentrations du second messager hormonal, la guanosine monophosphate cyclique (GMPc). Une vasodilatation, une natriurèse et une diurèse, une augmentation de la filtration glomérulaire et

*Auteur correspondant.

Adresse e-mail : jacques.buxeraud@unilim.fr (J. Buxeraud).

Encadré 1. Conseils au patient lors de la dispensation d'Entresto®

- ◆ Prenez bien votre médicament deux fois par jour, pendant ou en dehors des repas.
- ◆ Si vous oubliez une dose, reprenez votre traitement normalement le lendemain sans doubler la dose.
- ◆ Si des effets indésirables surviennent, il est important d'en parler à votre médecin. Lui seul peut vous indiquer la marche à suivre.
- ◆ Rendez-vous périodiquement au laboratoire d'analyses pour effectuer le bilan sanguin nécessaire.
- ◆ Buvez suffisamment d'eau au cours de la journée.
- ◆ Ne pratiquez aucune automédication pendant votre traitement. Demandez toujours conseil à un professionnel de santé avant de prendre un médicament, car il peut exister un risque d'interaction médicamenteuse.
- ◆ Évitez de conduire si vous avez des vertiges ou si vous vous sentez fatigué ou faible.
- ◆ Pendant l'allaitement, l'utilisation d'Entresto® est déconseillée.

du débit sanguin rénal, une inhibition de la libération de rénine et d'aldostérone, ainsi qu'une diminution de l'activité sympathique, et des effets anti-hypertrophique et anti-fibrotique peuvent en résulter.

Le valsartan empêche les effets néfastes cardiovasculaires et rénaux de l'angiotensine II en bloquant sélectivement les récepteurs AT1 ainsi que la libération d'aldostérone dépendante de l'angiotensine II. Cela prévient l'activation continue du système rénine-angiotensine-aldostérone et provoque une vasoconstriction, une rétention hydrosodée, une activation de la croissance et de la prolifération des cellules, entraînant un remodelage cardiovasculaire mal adapté.

Posologie

La dose initiale recommandée est, dans la plupart des cas, d'un comprimé de 49 mg/51 mg deux fois par jour. La dose doit être doublée toutes les deux à quatre semaines en fonction de la tolérance du produit. La dose cible est de 97 mg/103 mg deux fois par jour. Entresto® peut être administré pendant ou en dehors des repas. Les comprimés doivent être avalés avec un verre d'eau.

Le traitement ne doit pas être initié chez les patients ayant une kaliémie > 5,4 mmol/L ou une pression artérielle

systolique (PAS) < 100 mmHg. Une dose initiale de 24 mg/26 mg deux fois par jour doit être envisagée chez ceux ayant une PAS comprise entre 100 et 110 mmHg.

Contre-indications

Entresto® est contre-indiqué en cas :

- d'hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients ;
- d'utilisation concomitante d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), Entresto® ne devant être administré que 36 heures après l'arrêt de l'IEC ;
- d'antécédent d'angioédème lié à un traitement antérieur par IEC ou ARA II ;
- d'angioédème héréditaire ou idiopathique ;
- d'utilisation concomitante de médicaments contenant de l'aliskirène chez les patients atteints de diabète ou d'insuffisance rénale ;
- d'insuffisance hépatique sévère, de cirrhose biliaire ou de cholestase ;
- de grossesse, notamment durant les deuxième et troisième trimestres.

Effets indésirables

Les effets indésirables le plus fréquemment rapportés pendant le traitement sont l'hypotension, l'hyperkaliémie et une altération de la fonction rénale.

Des cas d'angioédème sont survenus. Le cas échéant, Entresto® doit être arrêté immédiatement, et un

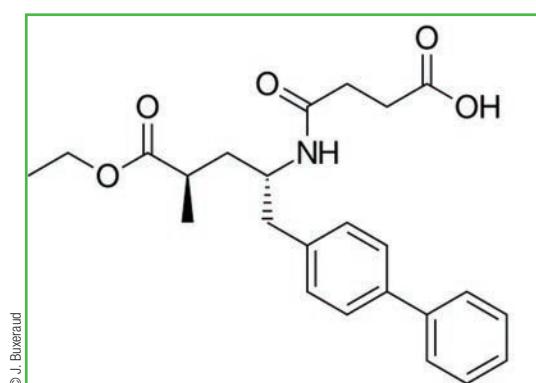


Figure 1. Structure chimique du sacubitril.

Encadré 2. À noter

La néprilysine est une endopeptidase neutre qui hydrolyse et inactive divers peptides, dont les peptides natriurétiques (*Atrial Natriuretic Peptide [ANP]* et *Brain Natriuretic Peptide [BNP]*). L'inhibition de l'endopeptidase neutre (par le sacubitril) empêche donc la dégradation des peptides natriurétiques. Leur concentration dans le plasma et leurs effets (vasodilatation, action diurétique) sont ainsi augmentés.

traitement ainsi qu'une surveillance appropriés doivent être mis en place jusqu'à la disparition totale et durable des signes et symptômes. Il ne doit pas être réadministré.

Précautions d'emploi et surveillance

- ◆ **La pression artérielle doit être surveillée en routine** lors de l'initiation du traitement ou de l'adaptation de dose d'Entresto®. En cas d'hypotension, une diminution de dose ou un arrêt temporaire du traitement sont recommandés.
- ◆ **La fonction rénale des patients atteints d'insuffisance cardiaque** doit toujours être évaluée. Les patients atteints d'insuffisance rénale légère ou modérée ont davantage de risque de développer une hypotension.
- ◆ **Une dégradation de la fonction rénale** peut être liée à l'administration d'Entresto®. Ce risque peut être accru par la déshydratation ou l'utilisation concomitante d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS).
- ◆ **Le traitement ne doit pas être initié en cas d'augmentation de la kaliémie** au-delà de 5,4 mmol/L. Si l'administration d'Entresto® peut être associée à un risque accru d'hyperkaliémie, une hypokaliémie peut également survenir. Il est donc recommandé de surveiller la kaliémie, en particulier chez les patients présentant des facteurs de risque tels qu'une insuffisance rénale, un diabète, un hypoaldostéronisme, ou chez ceux ayant un régime alimentaire riche en potassium ou prenant des antagonistes du récepteur des minéralo-corticoïdes.

Interactions médicamenteuses

Entresto® est contre-indiqué avec les IEC et l'aliskirène. De plus, ce médicament contenant du valsartan, il ne doit donc pas être administré avec un produit contenant un autre ARA II.

Par ailleurs, certaines associations nécessitent des précautions d'emploi.

- ◆ **Entresto® peut augmenter l'exposition systémique aux statines** (substrats d'OATP1B1, d'OATP1B3). Par conséquent, une prudence particulière s'impose en cas d'administration concomitante.
- ◆ **L'administration concomitante avec les inhibiteurs de la phosphodiésterase de type 5 (PDE-5), comme le sildénafil** fait courir un risque d'hypotension et impose une vigilance.
- ◆ **Avec les hyperkaliémiants (triamtérène, amiloride, spironolactone, éplérénone, suppléments potassiques, substituts de sel contenant du potassium, héparine)**, il existe un risque d'augmentation de la kaliémie et de la créatininémie. En cas de traitement concomitant avec ces médicaments, une surveillance de la kaliémie est recommandée.

- ◆ **Chez les patients âgés, présentant une déplétion volémique ou dont la fonction rénale est altérée, l'utilisation concomitante d'Entresto® et d'AINS** peut entraîner un risque accru de dégradation de la fonction rénale. Une surveillance de la fonction rénale est recommandée.

- ◆ **Des augmentations réversibles de la lithiémie et de sa toxicité** ont été observées lors de l'administration concomitante de lithium avec des IEC ou des ARA II.

Grossesse et allaitement

- ◆ **L'administration d'Entresto® n'est pas recommandée** pendant le premier trimestre de la grossesse et elle est contre-indiquée pendant les deuxième et troisième trimestres.
- ◆ **En raison du risque potentiel d'effets indésirables chez les nouveau-nés/nourrissons allaités**, son utilisation est déconseillée pendant l'allaitement.

Un nouveau médicament analogue de GLP-2

- ◆ **Spécialité** : Revestive® (tédegutide), laboratoire Shire France [4-6].
- ◆ **Présentation** : poudre et solvant pour solution injectable à 5 mg (boîte de 28 flacons).
- ◆ **Liste I**, soumis à une prescription hospitalière et prescription par spécialiste (gastro-entérologue, hépatologue). Médicament nécessitant une surveillance particulière.
- ◆ **Remboursement Sécurité sociale** à 65 % et collectivités.

Amélioration du service médical rendu

Revestive® bénéficie d'une ASMR intéressante, de niveau III.

Indication

Revestive® est indiqué pour le traitement du syndrome de l'intestin court chez l'adulte (encadré 3). L'état des patients doit être stable après la période d'adaptation intestinale ayant suivi l'intervention chirurgicale. Commercialisé à l'hôpital depuis novembre 2015, Revestive® 5 mg est désormais disponible en officine de ville. Il s'agit d'un médicament orphelin, analogue de synthèse du GLP-2 (*human Glucagon-Like Peptide 2*).

Le syndrome du grêle court

Le syndrome du grêle court est une maladie rare, environ un cas pour 1 000 000 habitants, secondaire à une résection intestinale laissant en place moins de 150-200 cm d'intestin grêle post-duodénal. La prise en charge de ce syndrome, à l'origine d'une insuffisance intestinale chronique, repose sur la mise en place précoce d'une nutrition parentérale afin d'éviter

Encadré 3. Conseils au patient lors de la dispensation de Revestive®

- ◆ **Conservez votre médicament à température ambiante**, sans dépasser 25 °C.
- ◆ **Respectez bien le rythme des injections sous-cutanées** une fois par jour et les posologies qui vous ont été prescrites.
- ◆ **L'injection peut être effectuée par vous-même ou une autre personne**, par exemple votre médecin ou votre infirmier à domicile. Si vous vous sentez capable de la réaliser, vous devez avoir été correctement entraîné à le faire par un professionnel de santé. Vous trouverez des instructions détaillées sur la notice présente dans la boîte de votre médicament.
- ◆ **L'injection sous-cutanée doit s'effectuer en alternant les sites** entre les quatre quadrants de l'abdomen ou éventuellement sur la cuisse.
- ◆ **En cas d'oubli d'une injection**, celle-ci doit être administrée dès que possible le même jour.
- ◆ **N'arrêtez pas votre traitement** pour une raison quelconque sans avoir auparavant consulté votre médecin. En raison d'un risque de déshydratation, cette étape doit être gérée avec soin. En effet, un arrêt brutal peut provoquer des modifications de votre équilibre liquidiens.
- ◆ **Faites-vous suivre régulièrement** par votre médecin. Il doit surveiller tout particulièrement la fonction de votre intestin grêle, de votre vésicule biliaire et voies biliaires, et de votre pancréas.
- ◆ **Si des effets indésirables** apparaissent, il est important d'en parler le plus rapidement possible à votre médecin. Lui seul peut vous indiquer la marche à suivre, en particulier en cas de : fatigue ou essoufflement, gonflement des chevilles ou des jambes, maux de ventre, vomissements ou constipation, jaunissement de la peau et du blanc des yeux, démangeaisons, urines sombres, selles de couleur claire et battements cardiaques modifiés.
- ◆ **Ne pratiquez aucune automédication** pendant votre traitement. Demandez toujours conseil à un professionnel de santé avant de prendre un médicament, car il peut exister un risque d'interaction médicamenteuse. Revestive® peut, en effet, modifier la concentration d'autres produits absorbés par l'intestin, et donc réduire leur efficacité. Votre médecin peut être amené à devoir changer la dose de vos autres médicaments, ce qui est particulièrement important si elle doit être très précise.
- ◆ **Des cas d'étaudissements et de syncopes** ayant été rapportés dans des études cliniques, soyez prudent lors de la conduite de véhicule ou l'utilisation de machines.

la dénutrition. Elle repose également sur une alimentation et des apports hydroélectrolytiques adaptés, ainsi qu'une prévention des complications spécifiques du syndrome du grêle court.

La nouvelle spécialité Revestive® peut être utilisée après une phase d'adaptation de 6 à 12 mois en nutrition parentérale et chez les patients pour lesquels les possibilités d'adaptation et d'hyperphagie compensatrice n'ont pas permis d'obtenir le sevrage de la nutrition parentérale.

Mécanisme d'action

Le téduglutide a pour mission d'améliorer l'absorption des nutriments et des liquides dans la partie restante de l'intestin. C'est un analogue du GLP-2. Comme le GLP-2, le téduglutide est une chaîne formée de 33 acides aminés, avec la substitution d'un acide aminé, l'alanine par la glycine, à la seconde position de l'extrémité N-terminale. Cette substitution d'un seul acide aminé par rapport au GLP-2 d'origine naturelle confère une résistance à la dégradation *in vivo* par l'enzyme dipeptidyl-peptidase IV (DPP-IV), ce qui entraîne une prolongation de la demi-vie.

Le GLP-2 est un peptide d'origine naturelle sécrété par les cellules L de l'intestin, qui augmente le débit sanguin intestinal et portal, inhibe la sécrétion gastrique acide et diminue la motilité intestinale. Plusieurs études ont montré que le téduglutide préserve l'intégrité de la muqueuse en favorisant la réparation et la croissance

normale de l'intestin par l'intermédiaire d'une augmentation de la hauteur des villosités et de la profondeur des cryptes.

Posologie

La dose recommandée est de 0,05 mg/kg de poids corporel une fois par jour, par injection sous-cutanée, de préférence sur l'abdomen, en alternant les sites entre les quatre quadrants, ou éventuellement sur la cuisse en cas de difficulté. La dose quotidienne doit être réduite de moitié chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée à sévère. En cas d'oubli d'une injection, celle-ci doit être réalisée dès que possible le même jour.

Durée de traitement

L'effet du traitement doit être évalué après six mois. En l'absence d'amélioration de l'état général du patient, il doit être arrêté. L'efficacité et la sécurité doivent faire l'objet, chez tous les patients, d'une surveillance étroite régulière. Un traitement continu est recommandé pour les patients chez lesquels la nutrition parentérale a été arrêtée.

Contre-indications

En dehors de l'hypersensibilité à la substance active, à l'un des excipients ou aux résidus de tétracycline, le résumé des caractéristiques du produit (RCP) mentionne d'autres contre-indications à la prise du téduglutide : les affections malignes actives ou suspectées,

et les antécédents d'affection maligne des voies gastro-intestinales et hépatobiliaries, au cours des cinq dernières années.

Effets indésirables

Les effets indésirables le plus fréquemment rapportés au cours des études cliniques ont été, par ordre de fréquence : des douleurs abdominales et un météorisme, des infections des voies respiratoires, des nausées, des réactions au site d'injection (érythème, hématome, douleur), des céphalées, des vomissements et des œdèmes périphériques. Divers autres effets peuvent survenir : troubles des voies biliaires et pancréatiques, occlusion intestinale... Il convient de consulter le RCP afin d'obtenir une liste exhaustive.

Surveillance

- ◆ **Des coloscopies à la recherche de polypes colorectaux** doivent être réalisées. En raison du mécanisme d'action se composant d'effets trophiques sur la muqueuse intestinale, il paraît exister un risque néoplasique de l'intestin grêle et/ou du côlon que les études cliniques n'ont pu exclure ou confirmer. En conséquence, une coloscopie avec exérèse des polypes doit être effectuée au moment de l'instauration du traitement par Revestive®. De même, des coloscopies (ou autres examens d'imagerie) mensuelles de suivi sont recommandées au cours des deux premières années de traitement, puis au moins tous les cinq ans.
- ◆ **L'intestin grêle, la vésicule, les voies biliaires et le pancréas** nécessitent également une surveillance particulière.
- ◆ **Une surveillance cardiovasculaire** doit être réalisée, à la recherche d'une surcharge liquidienne (prise anormale de poids, œdème des chevilles et/ou dyspnée).

Interactions médicamenteuses

Les patients recevant des médicaments concomitants par voie orale nécessitant une adaptation de la dose ou à index thérapeutique étroit doivent être régulièrement surveillés en raison d'une possibilité d'accroissement de l'absorption.

Grossesse et allaitement

Par précaution, il est préférable d'éviter l'utilisation de Revestive® au cours de la grossesse et de l'allaitement.

Un nouvel antidépresseur

- ◆ **Spécialité :** Brintellix® (vortioxétine), laboratoire Lundbeck [7,8].
- ◆ **Présentations :** comprimés pelliculés dosés à 5, 10, 15 et 20 mg (boîtes de 28, sous plaquettes thermoformées transparentes).
- ◆ **Liste I.**

- ◆ **Remboursement Sécurité sociale** à 30 % et collectivités.

Amélioration du service médical rendu

Brintellix® a obtenu une ASMR de niveau V.

Indication

Ce médicament est indiqué dans le traitement des épisodes dépressifs majeurs (c'est-à-dire caractérisés) chez l'adulte (*encadré 4*).

Choix de l'antidépresseur

- ◆ **En cas d'épisode dépressif qualifié de modéré à sévère**, il est généralement recommandé, en première intention et en ambulatoire, un inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine (ISRS), un inhibiteur de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN) ou un antidépresseur de la classe des "autres antidépresseurs" (classe à laquelle appartient Brintellix®), ceci en raison de la bonne tolérance de ces produits.
- ◆ **Les antidépresseurs ayant une efficacité globalement similaire**, le choix fait par le médecin repose principalement sur le profil de tolérance, les propriétés pharmacologiques, la préférence des patients, l'historique du traitement, le risque de symptômes de sevrage et la toxicité en cas de surdosage.
- ◆ **La prescription d'un imipraminique ou d'un inhibiteur de la monoamine oxydase (IMAO)** intervient généralement en deuxième ou troisième intention.
- ◆ **Une psychothérapie** doit toujours être associée à un tel traitement.

Mécanisme d'action

La vortioxétine agit sur différents récepteurs de la sérotonine au niveau du cerveau, bloquant l'action de certains et ayant un effet stimulant sur d'autres (*figure 2*). De plus, elle bloque l'action du transporteur de la sérotonine, responsable de l'élimination de cette dernière de ses sites d'activité dans le cerveau, et augmente ainsi son activité. Le mécanisme d'action précis de la vortioxétine serait lié à la modulation directe de l'activité des récepteurs sérotoninergiques et l'inhibition du transporteur de la sérotonine (5-HT).

La vortioxétine est un antagoniste des récepteurs 5-HT3, 5-HT7 et 5-HT1D, un agoniste partiel des récepteurs 5-HT1B, un agoniste des récepteurs 5-HT1A et un inhibiteur du transporteur de la 5-HT, conduisant à la modulation de la neurotransmission dans plusieurs systèmes.

Il s'agit principalement de la sérotonine, mais probablement aussi de la noradrénaline, de la dopamine, de l'histamine, de l'acétylcholine, du GABA et du glutamate. Cette activité multimodale est considérée comme responsable des effets antidépresseurs et de type

Encadré 4. Conseils au patient lors de la dispensation de Brintellix®

- ◆ **Ce médicament vous a été personnellement prescrit.** Ne le donnez jamais à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- ◆ **Votre médicament doit être placé dans un endroit hors de la vue et de la portée des enfants.**
- ◆ **Prenez bien votre médicament une fois par jour,** comme indiqué sur l'ordonnance, sans l'oublier. Veillez à bien respecter les augmentations de posologie au début de votre traitement comme le médecin vous l'a précisé.
- ◆ **Avalez votre comprimé pelliculé avec un grand verre d'eau,** au cours ou en dehors des repas, mais toujours à la même heure de la journée.
- ◆ **Si vous oubliez de prendre votre médicament,** prenez la dose suivante à l'heure habituelle, sans jamais doubler la dose.
- ◆ **La consommation d'alcool** n'est pas recommandée durant le traitement.
- ◆ **L'effet du traitement n'est pas immédiat,** il faut attendre parfois plusieurs semaines avant d'en ressentir les bénéfices. En règle générale, il doit être poursuivi pendant au moins six mois après la disparition des symptômes dépressifs. Un arrêt prématuré exposerait à une rechute.
- ◆ **Prenez votre traitement aussi longtemps que votre médecin vous le recommande** et ne l'arrêtez surtout pas sans lui en parler.
- ◆ **Si des effets indésirables surviennent,** il est important d'en parler rapidement à votre médecin. Lui seul peut vous indiquer la marche à suivre. Les effets indésirables éventuels apparaissant en début de traitement, comme des nausées, ne doivent pas vous conduire à l'arrêter prématurément.
- ◆ **Faites-vous suivre régulièrement** par votre médecin traitant.
- ◆ **Buvez suffisamment d'eau** au cours de la journée.
- ◆ **Ne pratiquez aucune automédication** pendant votre traitement. Demandez toujours conseil à un professionnel de santé avant de prendre un médicament, car il existe un risque d'interaction médicamenteuse.
- ◆ **Brintellix® n'a pas d'effet, ou un effet négligeable, sur l'aptitude à conduire** des véhicules et à utiliser des machines. Toutefois, vous devez faire preuve de prudence lors de ces activités au moment du démarrage du traitement ou d'un changement de dose.

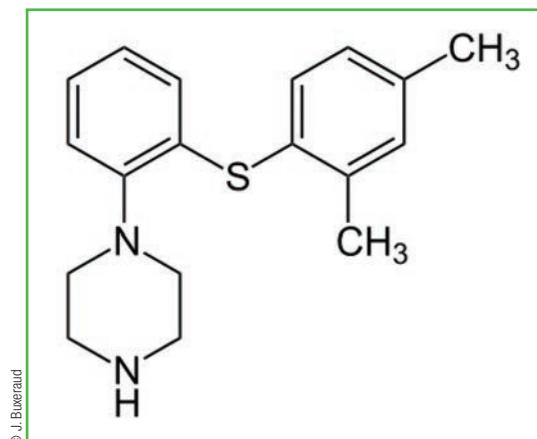


Figure 2. Structure chimique de la vortioxétine.

anxiolytique, ainsi que de l'amélioration de la fonction cognitive, de l'apprentissage et de la mémoire.

Posologie

La posologie initiale recommandée est de 10 mg une fois par jour chez les adultes âgés de moins de 65 ans. En fonction de la réponse individuelle du patient, la dose peut être augmentée jusqu'à un maximum de 20 mg une fois par jour, ou diminuée jusqu'à un minimum de 5 mg une fois par jour. Les comprimés pelliculés peuvent être pris avec ou sans aliments.

Certaines situations imposent une adaptation de posologie. C'est ainsi que chez les patients âgés de 65 ans et plus, la posologie initiale est de 5 mg une fois par jour, et la prudence est recommandée lors du traitement avec des posologies supérieures à 10 mg. Des adaptations sont également nécessaires en cas de coprescription avec un inducteur enzymatique (rifampicine, carbamazépine, phénytoïne) ou un inhibiteur enzymatique (bupropion, quinidine, fluoxétine, paroxétine). Un état anxieux peut apparaître ou s'aggraver en début de traitement ; un anxiolytique est parfois prescrit de manière temporaire par le médecin pour prévenir ou traiter ces manifestations.

Durée de traitement

Après la disparition des symptômes dépressifs, il est recommandé de poursuivre le traitement pendant au moins six mois afin de consolider la réponse antidépressive. Les patients traités par Brintellix® peuvent arrêter brutalement la prise du médicament, sans réduction progressive de la dose. Néanmoins, il est préférable de progressivement diminuer la posologie ou espacer les prises pour éviter les effets indésirables transitoires observés en cas d'interruption brutale.

Contre-indications

La prise de Brintellix® est contre-indiquée en cas d'hypersensibilité à la substance active ou à l'un des

excipients, ainsi que d'association avec des IMAO non sélectifs ou des inhibiteurs sélectifs de la MAO-A.

Effets indésirables

Les effets indésirables les plus fréquents sont des nausées, survenant particulièrement au cours des deux à trois premières semaines de traitement.

Divers autres effets fréquents peuvent survenir : une diminution de l'appétit, des rêves anormaux, des sensations vertigineuses, des diarrhées ou, au contraire, une constipation, des démangeaisons et des vomissements.

Des bouffées de chaleur et des sueurs nocturnes peuvent également apparaître, plus rarement.

Enfin, un syndrome sérotoninergique peut survenir dans certaines circonstances.

◆ **La survenue de convulsions** est un risque potentiel associé au traitement par antidépresseurs. Brintellix® doit donc être introduit prudemment chez les patients ayant des antécédents de convulsions ou présentant une épilepsie instable. Le traitement doit être arrêté chez toute personne développant des convulsions ou notant une augmentation de leur fréquence.

◆ **La dépression est parfois associée à une augmentation du risque de pensées suicidaires, d'auto-agressivité et de suicide** ; le risque reste présent jusqu'à ce qu'une nette amélioration de la maladie soit obtenue.

En conséquence, un patient traité par antidépresseur doit être surveillé au début de son traitement et ce, d'autant plus que le risque de suicide peut augmenter au cours des premières périodes du rétablissement.

La surveillance est d'autant plus nécessaire que le patient a des antécédents suicidaires ou d'idées de suicide antérieurs à l'instauration de son traitement.

◆ **Le syndrome sérotoninergique (SS) et le syndrome malin des neuroleptiques (SMN)**, qui mettent en jeu le pronostic vital, peuvent survenir avec Brintellix®. Ce risque est augmenté lors de l'utilisation concomitante de substances actives sérotoninergiques (dont les triptans), de médicaments qui altèrent le métabolisme de la sérotonine (dont les IMAO), d'antipsychotiques et d'autres antagonistes de la dopamine. L'apparition de signes et symptômes de SS (*encadré 5*) ou de SMN chez les patients doit être surveillée.

◆ **En raison d'un risque d'épisodes maniaques/hypomanie**, Brintellix® doit être utilisé avec précaution chez les patients présentant des antécédents d'épisodes maniaques/hypomanie et être arrêté en cas d'accès maniaque.

◆ **Un risque d'hémorragies** a été rapporté avec les antidépresseurs possédant un effet sérotoninergique (ISRS, IRSN), à types d'ecchymoses, de purpura, et d'autres troubles hémorragiques comme des hémorragies gastro-intestinales ou gynécologiques.

Encadré 5. Symptômes associés au syndrome sérotoninergique

Les symptômes associés au syndrome sérotoninergique incluent :

- des modifications de l'état mental (agitation, hallucinations, coma) ;
- une instabilité du système autonome (tachycardie, pression artérielle labile, hyperthermie) ;
- des aberrations neuromusculaires (hyperréflexie, incoordination) ;
- et/ou des symptômes gastro-intestinaux (nausées, vomissements, diarrhées).

La prudence est recommandée chez les patients prenant des anticoagulants et/ou des médicaments connus pour altérer la fonction plaquettaire et chez les patients présentant des tendances/troubles hémorragiques connus.

◆ **Une hyponatrémie**, probablement due à une sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique (SIADH), a été rapportée dans de rares cas lors de l'utilisation d'antidépresseurs possédant un effet sérotoninergique (ISRS, IRSN).

Il convient de faire preuve de prudence chez les patients à risque, tels que les personnes âgées, les patients présentant une cirrhose ou en cas d'association avec des médicaments connus pour provoquer une hyponatrémie.

Interactions médicamenteuses

◆ **La vortioxétine est largement métabolisée dans le foie**, principalement par oxydation par le cytochrome P450 (CYP) 2D6, et dans une moindre mesure par les CYP3A4/5 et CYP2C9. Ceci explique le grand nombre d'interactions médicamenteuses.

◆ **De nombreux médicaments sont susceptibles d'induire des interactions avec Brintellix®** : les IMAO (iproniazide, moclobémide, linézolide, sélégiline, rasagiline), les médicaments à composante sérotoninergique (par exemple, tramadol, sumatriptan et autres triptans), le millepertuis, les médicaments abaissant le seuil épileptogène (antidépresseurs tricycliques, ISRS, IRSN, certains neuroleptiques, méfloquine, bupropion, tramadol, par exemple), les inhibiteurs puissants du CYP2D6 (par exemple, bupropion, quinidine, fluoxétine, paroxétine), les inducteurs du cytochrome P450 (par exemple, rifampicine, carbamazépine, phénytoïne), les médicaments anticoagulants et antiplaquettaires, le lithium, le tryptophane...

Pour connaître la marche à suivre précise face à toutes ces interactions, il convient de consulter le RCP.

Références

- [1] Paitraud D. Entresto® (sacubitril, valsartan) : nouvelle association fixe dans le traitement de l'insuffisance cardiaque chronique. Février 2016. www.vidal.fr/actualites/19041/entresto_sacubitril_valsartan_nouvelle_association_fixe_dans_le_traitement_de_l_insuffisance_cardiaque_chronique/
- [2] Caducee.net. Entresto®, un nouveau médicament contre l'insuffisance cardiaque. Septembre 2015. www.caducee.net/actualite-medicale/12971/entresto-un-nouveau-medicament-contre-l-insuffisance-cardiaque.html
- [3] Code de la Sécurité sociale. Article L. 162-16-5-2 modifié par la loi n° 2016-1827 du 23 décembre 2016 - art. 97 (V). www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?cidTexte=LEGITEXT000006073189&idArticle=LEGIArtI000033715562&dateTexte=&categorieLien=id
- [4] Cochois I. Revestive® (teduglutide) : nouveau principe actif dans la prise en charge du syndrome de l'intestin court chez l'adulte. Novembre 2015. www.vidal.fr/actualites/18415/revestive_teduglutide_nouveau_principe_actif_dans_la_prise_en_charge_du_syndrome_de_l_intestinCourt_chez_l_adulte/
- [5] Paitraud D. Revestive® (teduglutide) : désormais disponible en pharmacie de ville. Juillet 2016. www.vidal.fr/actualites/19728/revestive_teduglutide_desormais_disponible_en_pharmacie_de_ville/
- [6] Haute Autorité de santé (HAS). Synthèse d'avis de la Commission de la transparence. Revestive® (teduglutide), analogue de synthèse du GLP-2. Décembre 2014. www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2015-05/revestive_sapub_ct13835.pdf

Encadré 6. Conseils au patient lors de la dispensation de Betmiga®

- ◆ **Prenez bien votre médicament une fois par jour**, pendant ou en dehors des repas. Le comprimé doit être pris avec une boisson, avalé entier et n'être ni croqué ni fractionné ni écrasé.
- ◆ **S'il vous arrive d'oublier une prise**, prenez la dose omise dès que vous vous en rendez compte. Si vous devez prendre la prochaine dose dans moins de six heures, faites l'impasse sur la dose oubliée et prenez votre médicament au moment habituel. Ne doubler jamais la dose.
- ◆ **N'arrêtez pas votre traitement** pour une raison quelconque sans avoir auparavant consulté votre médecin.
- ◆ **Faites-vous suivre régulièrement** par votre médecin.
- ◆ **Si des effets indésirables surviennent**, il est important d'en parler rapidement à votre médecin. Lui seul peut vous indiquer la

marche à suivre. En particulier, soyez attentifs aux troubles cardiaques comme une accélération de votre cœur ou une irrégularité des battements.

- ◆ **Faites contrôler ou contrôlez vous-même votre tension artérielle** tout au long de votre traitement. Prévenez votre médecin si elle augmente.
- ◆ **Buvez suffisamment d'eau** au cours de la journée.
- ◆ **Ne pratiquez aucune automédication** pendant votre traitement. Demandez toujours conseil à un professionnel de santé avant de prendre un médicament, car il peut exister un risque d'interaction médicamenteuse.

Grossesse et allaitement

- ◆ **Brintellix® ne doit pas être utilisé pendant la grossesse** sauf si l'état clinique exige un traitement à base de vortioxétine.
- ◆ **Quant à l'allaitement**, la décision doit être prise de l'arrêter ou d'arrêter/interrompre le traitement par Brintellix® en tenant compte de l'intérêt de l'allaitement pour l'enfant et des bénéfices du traitement pour la femme.

survenir chez les patients adultes présentant un syndrome d'hyperactivité vésicale (HAV) (encadrés 6 et 7).

Mécanisme d'action

Le mirabégron est la première molécule de la classe des bêta-3 agonistes utilisés en urologie, puissant et sélectif (figure 3). Il s'agit d'un relaxant du muscle vésical, qui diminue l'hyperactivité vésicale et traite les symptômes associés.

- ◆ **Le principe d'action du mirabégron** repose sur l'activation des adrénorécepteurs bêta-3 présents dans la paroi vésicale (sous-urothélium, détrusor). Les effets des bêta-3 adrénergiques sont une inhibition des mécanismes afférents lors de la phase de remplissage, phénomène prédominant dans l'hyperactivité vésicale (encadré 8).
- Il est noté un effet sur le détrusor favorisant la relaxation de celui-ci (réduction de l'activité myogène spontanée possible). Le mirabégron n'a pas d'action importante sur le message efférent coordonnant la contraction du détrusor lors de la miction.

- ◆ **Lorsque l'urine s'accumule dans la vessie pendant la phase de remplissage**, la stimulation du système nerveux sympathique prédomine. La noradrénaline est libérée par les terminaisons nerveuses, ce qui entraîne essentiellement l'activation des récepteurs bêta-3 adrénergiques dans le muscle vésical et donc la relaxation du détrusor.

Un nouvel antispasmodique urinaire

- ◆ **Spécialité** : Betmiga® (mirabégron), laboratoire Astellas Pharma [9,10].
- ◆ **Présentations** : comprimés à libération prolongée à 25 mg et à 50 mg (boîtes de 30).
- ◆ **Liste I.**
- ◆ **Non remboursé** Sécurité sociale et collectivités.

Amélioration du service médical rendu

Betmiga® a obtenu une ASMR de niveau V.

Indication

Ce médicament est indiqué en traitement symptomatique de l'impériosité urinaire et de la pollakiurie et/ou de l'incontinence urinaire par impériosité pouvant

Encadré 7. À noter

Un traitement médicamenteux par anticholinergique de l'impériosité urinaire et de la pollakiurie ou de l'incontinence urinaire par impériosité peut être proposé en première intention, ou après échec d'un traitement comportemental et/ou d'une rééducation. Mais, la place actuelle de Betmiga® est difficile à préciser en raison de l'absence de données comparatives avec d'autres produits.

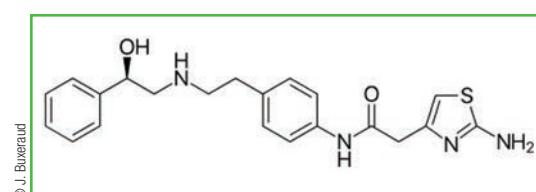


Figure 3. Structure chimique du mirabégron.

Encadré 8. Les récepteurs bêta-adrénergiques

- ◆ Il existe des récepteurs bêta-1 et 2 ainsi que des récepteurs bêta-3 plus récemment mis en évidence.
- ◆ Il s'agit de récepteurs couplés à l'adénylycyclase par une protéine G. Leur stimulation induit la formation d'adénosine monophosphate cyclique (AMPc) à partir d'adénosine triphosphate (ATP), second messager qui active la protéine kinase A, laquelle phosphoryle diverses protéines rendant compte de la diversité des effets.
- ◆ L'action du récepteur bêta-3 adrénnergique sur la relaxation du muscle lisse a été démontrée au niveau de nombreuses structures, qu'il s'agisse du muscle lisse vasculaire, urinaire ou utérin.

Pendant la phase mictionnelle, la vessie est contrôlée essentiellement par le système nerveux parasymathique. L'acétylcholine, libérée par les terminaisons nerveuses pelviennes, stimule les récepteurs cholinergiques M2 et M3, ce qui induit la contraction de la vessie. L'activation de la voie M2 inhibe également l'augmentation de l'adénosine monophosphate cyclique induite par les récepteurs bêta-3 adrénnergiques.

Posologie

La dose recommandée est de 50 mg une fois par jour, à prendre pendant ou en dehors des repas. Le comprimé doit être avalé entier, avec une boisson, et ne pas être croqué ni fractionné ni écrasé.

La posologie doit être adaptée chez les patients insuffisants rénaux ou hépatiques. Toutefois, Betmiga® n'est pas recommandé chez les insuffisants rénaux sévères ni chez les insuffisants hépatiques (modérés et sévères).

Contre-indications

En dehors de l'hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients, il est seulement fait mention de l'hypertension artérielle (HTA) sévère non contrôlée définie par une pression artérielle systolique ≥ 180 mmHg et/ou une pression artérielle diastolique ≥ 110 mmHg.

Effets indésirables

Les effets indésirables le plus souvent rapportés au cours des études ont été une tachycardie et des

infections urinaires. Certains autres effets sont également survenus fréquemment comme des nausées, une constipation et des diarrhées.

Betmiga® étant un médicament sans composante anti-cholinergique, il est dénué d'effets atropiniques, mais des doutes existent quant à la tolérance à long terme, notamment cardiovasculaire. En effet, des effets indésirables graves ont inclus une fibrillation auriculaire chez 0,2 % des patients traités.

Surveillance

Le mirabégron pouvant augmenter la pression artérielle, il convient de la mesurer à l'instauration et régulièrement au cours du traitement, en particulier chez les patients atteints d'HTA.

Interactions médicamenteuses

- ◆ La prudence est recommandée en cas d'administration concomitante du mirabégron avec des médicaments à marge thérapeutique étroite qui sont métabolisés de façon importante par le CYP2D6, tels que la thioridazine, les antiarythmiques de type 1C (par exemple, flécaïnide, propafenone) et les antidépresseurs tricycliques (imipramine, désipramine, par exemple). Il en va de même en cas d'administration concomitante du mirabégron avec des substrats du CYP2D6 dont les doses sont individuellement titrées.

- ◆ En cas d'instauration d'un traitement par le mirabégron en association avec la digoxine, la dose initiale de cette dernière doit être la plus faible possible. Ses concentrations sériques doivent être surveillées et utilisées pour la titration de la dose de digoxine jusqu'à l'obtention de l'effet clinique souhaité.

- ◆ Le potentiel d'inhibition de la glycoprotéine P (P-gp) par mirabégron doit être pris en considération lorsque Betmiga® est associé avec des substrats sensibles de la P-gp comme le dabigatran.

- ◆ Une augmentation de l'exposition au mirabégron liée à des interactions médicamenteuses peut favoriser une hausse de la fréquence cardiaque.

Grossesse et allaitement

- ◆ Betmiga® n'est pas recommandé pendant la grossesse et chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception.

- ◆ De même, pendant l'allaitement, il est recommandé de ne pas l'utiliser. ▶

Références

[7] Haute Autorité de santé (HAS). Synthèse d'avis de la Commission de la Transparence. Brintellix® (vortioxétine), antidépresseur. Février 2015. www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2015-06/brintellix_sapub_ct13896.pdf

[8] Cochois I. Dépression : Brintellix® (vortioxétine) désormais remboursable. Novembre 2016. www.vidal.fr/actualites/20430/depression_brintellix_vortioxetine_desormais_remboursable/

[9] Caremel R, Cornu JN, Kerdraon J et al. Les médicaments de la vessie. Prog Urol. 2013;23:1271-86. www.urofrance.org/fileadmin/documents/data/PUI/2013/v23i15/S1166708713007069/main.pdf

[10] Haute Autorité de santé (HAS). Synthèse d'avis de la Commission de la transparence. Betmiga® (mirabégron), antispasmodique urinaire. Juillet 2014. www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2014-10/betmiga_sapub_ct13270.pdf

Déclaration de liens d'intérêts
Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêt.

Évaluez-vous !

Pour chaque question, il peut y avoir plusieurs réponses à choisir parmi les choix proposés.

Jacques BUXERAUD^{a,*}
Professeur des Universités

Sébastien FAURE^b
Professeur des Universités

^aFaculté de pharmacie,
2 rue du Docteur-Marcland,
87025 Limoges cedex,
France

^bUFR santé,
Département pharmacie,
Université d'Angers,
16 boulevard Daviers,
49045 Angers, France

Cette formation doit se faire progressivement. Chacun doit trouver le moyen qui lui correspond. Proposez cette formation aux membres de l'équipe officinale et à vos stagiaires. Un travail collégial peut aussi être réalisé lors de sessions de travail.

◆ Évaluation diagnostique

Étape 1 – Répondez aux questions, puis attribuez-vous une note sur 20 points (1 point par réponse juste). Cette note vous renvoie à la grille d'appréciation.

Étape 2 – Améliorez vos connaissances en travaillant la formation dans ce module.

Étape 3 – Réévaluez-vous en vous attribuant une seconde note. Travailler à nouveau ce module jusqu'à l'obtention d'une note comprise entre 17 et 20 points.

Étape 4 – Laissez de côté ce module pendant quelques semaines, puis réévaluez-vous. Répétez une évaluation sur ce module deux ou trois fois par an.

◆ Évaluation formative

Étape 1 – Lisez et travaillez directement à votre rythme le module de formation.

Étape 2 – Répondez aux questions, puis attribuez-vous une note sur 20 points.

Étape 3 – Continuez dans le système travail/évaluation jusqu'à ce que votre appréciation soit maximale.

◆ Sans évaluation

Si les questions de la grille d'évaluation vous découragent, lisez et travaillez périodiquement et à votre rythme le module de formation, sans réaliser d'évaluation.

◆ Règlement de la notation

Chaque question est notée sur 1 point. Pour vous attribuer 1 point, il faut avoir répondu parfaitement aux questions. Si la réponse comporte 3 cases à cocher, il faut avoir coché les 3 cases pour s'attribuer 2 points : si vous n'en avez coché que 2, la note attribuée à cette question est 0.

Entre 18 et 20 points : vos connaissances sont excellentes.

Entre 16 et 18 points : vous avez de très bonnes connaissances, seules quelques améliorations sont nécessaires.

Entre 14 et 16 points : vos connaissances sont plutôt bonnes, vous pouvez les améliorer.

Entre 12 et 14 points : assez bien, mais vous pouvez faire mieux.

Entre 10 et 12 points : moyen, la formation vous apportera les compléments.

Entre 8 et 10 points : vos connaissances sont insuffisantes, la formation est nécessaire.

Entre 6 et 8 points : vous avez des lacunes importantes, travaillez.

Entre 0 et 6 points : très insuffisant, travaillez activement cette formation.

1. Dans quel traitement, Iclusig®, nouvel antinéoplasique ciblé, inhibiteur de tyrosine kinase, est-il indiqué ?

- A Cancer du sein
- B Cancer du rein
- C Leucémie myéloïde chronique
- D Leucémie aiguë lymphoblastique Ph+
- E Mélanome

2. Quel est le dosage des comprimés de Mékinist® ?

- A 0,5 mg
- B 1 mg
- C 2 mg
- D 3 mg
- E 5 mg

3. Dans quel domaine thérapeutique, la spécialité Entresto® est-elle indiquée ?

- A Cardiologie
- B Gastro-entérologie
- C Infectiologie

- D Dermatologie
- E Urologie

4. Dans quel domaine thérapeutique la spécialité Taltz® est-elle indiquée ?

- A Cardiologie
- B Gastro-entérologie
- C Infectiologie
- D Dermatologie
- E Urologie

5. Parmi les propositions suivantes concernant Cosentyx®, la(les)quelle(s) est (sont) exacte(s) ?

- A Il s'agit d'une solution injectable à 150 mg/mL
- B Il est indiqué dans le psoriasis en plaques
- C Il est indiqué dans le rhumatisme psoriasique
- D Il est indiqué dans la spondylarthrite ankylosante
- E Il est disponible sous la forme comprimé pelliculé à 200 mg

*Auteur correspondant.
Adresse e-mail :
jacques.buxeraud@unilim.fr
(J. Buxeraud).

6. Quel est le dosage des comprimés pelliculés d'Otezla® ?

- A 5 mg
- B 10 mg
- C 20 mg
- D 30 mg
- E 40 mg

7. À quel type d'antidiabétique appartient Trulicity® ?

- A Insulinaire
- B Agoniste GLP-1
- C Sulfamide antidiabétique
- D Inhibiteur de la dipeptidyl-peptidase-4
- E Glinide

8. Parmi les propositions suivantes concernant Xultophy®, la(les)quelle(s) est (sont) exacte(s) ?

- A Il s'agit d'un hypoglycémiant
- B Il s'agit d'une association d'insuline glargin et de liraglutide
- C Il est indiqué dans le diabète de type 1
- D Il est administré une fois par jour en injection sous-cutanée
- E Il peut induire un risque pancréatique

9. Duavive® est indiqué dans le traitement des symptômes liés au déficit en estrogènes chez les femmes non ménopausées et pour lesquelles une thérapie hormonale contenant des progestatifs n'est pas appropriée.

- A Vrai
- B Faux

10. Parmi les propositions suivantes concernant Revestive®, la(les)quelle(s) est (sont) exacte(s) ?

- A Il s'agit d'un analogue de GLP-1
- B Sa dénomination commune internationale (DCI) est le liraglutide
- C Il s'agit d'un analogue de GLP-2
- D Il est administré par voie orale
- E Il est utilisé dans le diabète de type 2

11. Parmi les propositions suivantes concernant Fluenz Tetra®, la(les)quelle(s) est (sont) exacte(s) ?

- A Il s'agit d'un vaccin grippal inactivé
- B Il s'agit d'un vaccin grippal vivant atténué
- C Il est destiné aux sujets âgés
- D Il est destiné aux enfants et adolescents
- E Il comporte trois souches virales comme les autres vaccins de la grippe

12. Parmi les propositions suivantes concernant Vfend®, nouvel anti-infectieux, la(les)quelle(s) est (sont) exacte(s) ?

- A Il s'agit d'une céphalosporine
- B Il s'agit d'une fluoroquinolone
- C Il s'agit d'un macrolide
- D Il s'agit d'un antifongique
- E Il s'agit d'un antituberculeux

13. Velphoro® est indiqué pour le contrôle du taux de phosphate sérique chez les patients

adultes atteints de néphropathie chronique sous hémodialyse ou sous dialyse péritonéale.

- A Vrai
- B Faux

14. Sous quels dosages et présentations les comprimés de Jinarc® (tolvaptan) sont-ils disponibles ?

- A 15 mg, boîte de 7 cp
- B 30 mg, boîte de 7 cp
- C 15 mg + 45 mg, boîte de 56 (4 plaquettes contenant 7 cp de 15 mg et 7 cp de 45 mg)
- D 30 mg + 60 mg, boîte de 56 (4 plaquettes contenant 7 cp de 30 mg et 7 cp de 60 mg)
- E 30 mg + 90 mg, boîte de 56 (4 plaquettes contenant 7 cp de 30 mg et 7 cp de 90 mg)

15. Parmi les propositions suivantes concernant Brintellix®, la(les)quelle(s) est (sont) exacte(s) ?

- A Il s'agit d'un neuroleptique
- B Il s'agit d'un anxiolytique
- C Il s'agit d'un antidépresseur
- D Il s'agit d'un hypnotique
- E Il s'agit d'un antiépileptique

16. La posologie initiale recommandée pour Brintellix® est de 10 mg une fois par jour chez les adultes âgés de moins de 65 ans. En fonction de la réponse individuelle du patient, la dose peut être augmentée jusqu'à un maximum de 20 mg une fois par jour, ou diminuée jusqu'à un minimum de 5 mg une fois par jour.

- A Vrai
- B Faux

17. Quelle est l'indication d'Incruse® (umécclidinium bromure) ?

- A Asthme
- B Bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO)

18. Parmi les propositions suivantes concernant Ofev®, la(les)quelle(s) est (sont) exacte(s) ?

- A Sa DCI est le nintédanib
- B Il s'agit d'un médicament d'exception
- C Il est indiqué dans le cancer du poumon
- D Il est indiqué dans la fibrose pulmonaire idiopathique
- E Il se présente sous la forme de capsules molles à 100 et 150 mg

19. Quelle est la DCI de Betmiga® ?

- A Mibarégron
- B Mirabégron
- C Biramégron
- D Miragrémon
- E Ribamégron

20. Parmi les spécialités nouvelles suivantes, quelles sont celles utilisées en dermatologie ?

- A Iclusig® (ponatinib)
- B Mékinist® (tramétiuib)
- C Taltz® (ixékizumab)
- D Cosentyx® (sécukinumab)
- E Revestive® (tédegliptide)

Réponses au QCM

1C, D. Iclusig® est indiqué dans la leucémie myéloïde chronique et la leucémie aiguë lymphoblastique Ph+.

2A, C. Les comprimés de Mékinist® sont dosés à 0,5 mg et 2 mg.

3A. La spécialité Entresto® est indiquée en cardiologie.

4D. La spécialité Taltz® est indiquée en dermatologie.

5A, B, C, D. Cosentyx® est une solution injectable à 150 mg/mL, indiquée dans le psoriasis en plaques, le rhumatisme psoriasique et la spondylarthrite ankylosante.

6B, C, D. Les comprimés pelliculés d'Otezla® sont dosés à 10 mg, 20 mg et 30 mg.

7B. Trulicity® est un agoniste GLP-1.

8A, D, E. Xultophy® est un hypoglycé-miant, administré une fois par jour en

injection sous-cutanée et qui peut induire un risque pancréatique.

9B. Duavive® est indiqué dans le traitement des symptômes liés au déficit en estrogènes chez les femmes ménopausées dont les dernières règles datent d'au moins 12 mois, non hystérectomisées et pour lesquelles une thérapie hormonale contenant des progestatifs n'est pas appropriée

10C. Revvestive® est un analogue de GLP-2.

11B, D. Fluenz Tetra® est un vaccin grippal vivant atténué destiné aux enfants et adolescents.

12D. Vfend® est un antifongique.

13A. Velphoro® est indiqué pour le contrôle du taux de phosphate sérique chez les patients adultes atteints de néphropathie chronique sous hémodialyse ou dialyse péritonéale.

14A, B, C, D, E. Les comprimés de Jinarc® sont disponibles en : 15 mg, boîte de 7 cp ; 30 mg, boîte de 7 cp ; 15 mg + 45 mg, boîte de 56 ; 30 mg + 60 mg, boîte de 56 ; 30 mg + 90 mg, boîte de 56.

15C. Brintellix® est un antidépresseur.

16A. La posologie initiale recommandée pour Brintellix® est de 10 mg une fois par jour chez les adultes âgés de moins de 65 ans.

17B. Incruse® est indiqué dans la BPCO.

18A, B, D, E. La DCI d'Ofev® est le nintédanib. Il s'agit d'un médicament d'exception indiqué dans la fibrose pulmonaire idiopathique qui se présente sous la forme de capsules molles à 100 et 150 mg.

19B. La DCI de Betmiga® est le mirabégron.

20C, D. Taltz® et Cosentyx® sont utilisées en dermatologie.